IL

POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI FRANCESCO DURANTE

SEZIONE MEDICA

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Volume XLVII - Anno 1940

ROMA

Editore: LUIGI POZZI

N. 14 — Via Sistina — N. 14

1940-XIX

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XLVII (1940)

Barenghi dott. Giovanni, assistente nella Clinica Medica della R. Università di Genova. Pag. 11.

Borromeo dott. Giovanni, primario medico nell'Ospedale Fate-bene-fratelli di Roma. Pagina 414.

Canova dott. S., Clinica della Tubercolosi e delle Malattie dell'apparato respiratorio della R. Università di Roma. Pag. 69.

Cassano prof. Cataldo, direttore dell'Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Pisa. Pag. 139.

Cermak dott. J., II Clinica Medica dell'Università di Praga. Pag. 169.

Chiodi Sergio, Clinica della Tubercolosi e delle Malattie dell'Apparato Respiratorio della R. Università di Roma. Pagg. 454, 483.

Cirenei dott. A., Clinica Otorinolaringoiatrica della R. Università di Roma. Pag. 359.

Cobau dott. A., già assistente nelle Cliniche Chirurgiche di Padova e di Parigi. Pag. 253.

Coppa dott. Ezio, libero docente, aiuto nell'Istituto di Medicina del Lavoro della R. Università di Napoli. Pag. 332.

Cordaro dott. M., II Clinica Medica dell'Università Carlo di Praga. Pag. 159.

Cossu dott. Didaco, Istituto di Radiologia Medica della R. Università di Cagliari. Pagina 285.

Di Marco dott. Ignazio, libero docente, Cattedra di Idrologia Medica della R. Università di Roma. Pag. 465.

Donatelli dott. L., aiuto nell'Istituto di Farmacologia e Tossicologia della R. Università di Firenze. Pag. 430.

Ferrara dott. Domenico, assistente v. Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Catania. Pagina 183.

Ferrari dott.ssa A., Clinica delle Malattie Infettive della R. Università di Roma. Pag. 320.

Ferretti dott. R., Clinica Tisiologica della R. Università di Roma. Pag. 483.

Gemmi Mario, Clinica della Tubercolosi e delle Malattie dell'Appar. Respiratorio della R. Università di Roma. Pag. 454.

Jandolo dott. Costantino, assistente v. nella Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 341.

Jimenez-Diaz dott. C., direttore dell'Istituto di Ricerche Mediche della Facoltà di Medicina di Madrid. Pag. 129.

Lapponi dott. Lorenzo, degli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 374.

Lentini dott. S., Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Roma. Pag. 359.

Livierato prof. S. G., direttore della Clinica Medica dell'Università di Atene. Pag. 504.

Lubrano dott.ssa Ada, assistente nella Clinica delle Malattie Infettive della R. Università di Roma. Pag. 260.

Magrassi dott. F., libero doc., aiuto nella Clinica Medica della R. Università di Roma. Pagg. 270, 297.

Marconi dott. F., assistente v. nella Clinica Medica della R. Università di Roma. Pagina 391.

Maroncelli dott. Pietro, aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 108.

Micheletti dott. Giuseppe, aiuto nella Clinica Medica della R. Università di Genova. Pagina 11.

Papini dott. A., Istituto di Farmacologia e Tossicologia della R. Università di Firenze. Pagina 4 0.

Parlavecchio dott. Alfredo, primario medico negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 194.

Pirolli dott. M., Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 469.

Recchia dott. Francesco, assistente nella Clinica delle Malattie Infettive della R. Università di Roma. Pagg. 260, 320, 408.

Ricciarolo Filippo, Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Catania. Pag. 183.

Rivano dott. Renato, assistente v. nella Clinica Medica della R. Università di Genova. Pag. 59.

Rocchi prof. Filippo, libero doc., aiuto nella Clinica delle Malattie Infettive della R. Università di Roma. Pag. 33.

Rodríguez-Miñon dott. J. L., assistente nell'Istituto di Ricerche Mediche della Facoltà di Medicina di Madrid. Pag. 129.

Rubegni dott. Renato, assistente nella Clinica Medica della R. Università di Roma. Pagine 1, 45, 89, 213.

Saija dott. Enrico, assistene nell'Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica della R Università di Roma. Pag. 218.

Sabatucci-Trajna dott.ssa Nicoletta, degli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 374.

Serafini dott. U., assistente v. nella Clinica Medica della R. Università di Roma. Pagg. 307 e 385.

Simoneto dott. A. G., libero docente e aiuto nella Clinica Medica dell'Università di Atene. Pag. 504.

Sprecher dott. A., Clinica Dermatologica della R. Università di Genova. Pag. 488.

Stefanetti dott. E., Clinica Dermatologica della R. Università di Genova. Pag. 488.

Stefanini dott. Mario, Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 232.

Stefanutti dott. Pietro, libero doc., aiuto nell'Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Catania. Pag. 183.

Syllaba dott. J., II Clinica Medica dell'Università di Praga. Pag. 169.

Varvello dott. Vittorio, assistente nell'Ospedale Maggiore di Vercelli. Pag. 125.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1940 sulla

Sezione Medica del "POLICLINICO,,

Volume XLVII (1940)

LAVORI ORIGINALI.

Volume XLVII Roma, 1° Gennaio 1940 - XVIII Num. 1.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1940

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. C. FRUGONI

Sull'esistenza e sul modo d'azione di un fattore trombocitopenico negli estratti di milza e di altri organi (1)

Dott. R. RUBEGNI, assistente effettivo.

Sia che nella genesi della piastrinopenia del morbo maculoso di Werlhof si accetti la teoria di Frank della insufficiente piastrinogenesi da megacariotossicosi o si sostenga l'ipotesi del Kaznelson dell'eccessiva piastrinolisi splenica o si ammettano insieme le due possibilità, non si può non riconoscere alla milza un ruolo importantissimo nella genesi del sintoma. Da questo convincimento, più basato su concezioni ipotetiche che su dati sperimentali decisivi, sorse la terapia chirurgica del m. di W. che, consigliata dal Kaznelson nel 1916, è oggi attuata universalmente coi risultati che tutti conoscono. Ma, dall'epoca delle enunciazioni ipotetiche del Frank e del Kaznelson (1915-1916) fino a pochissimi anni fa, scarsi sono stati i contributi sperimentali diretti a dimostrare la realtà di una noxa splenica nella genesi della piastrinopenia del morbo maculoso.

In questi ultimi tempi però sono comparsi lavori che, nel tentativo di precisare le relazioni intercorrenti fra milza e contenuto in piastrine del sangue circolante, hanno portato un notevole contributo all'argomento. È appunto dall'esame di questa piuttosto recente letteratura che hanno preso spunto queste nostre ricerche. È necessario pertanto accennare, sia pure sommariamente, ai lavori in parola per chiarire lo scopo di queste nostre esperienze. Nel 1933 Torrioli e i suoi Collaboratori, nella nostra Clinica, iniziavano una serie di interessanti ricerche sull'argomento, che venivano poi continuate negli anni successivi. Nello stesso anno (1933) Torrioli e Puddu

(1) Azione di estratti di milza, di fegato e di muscolo sul livello piastrinemico.

trovavano che gli estratti di milza, provenienti da pazienti affetti da m. di W., in relativamente forte concentrazione, esercitavano in vitro su megacariociti di cultura di midollo osseo di cavia un'azione tossica rivelata da alterazioni prevalentemente nucleari, ma anche protoplasmatiche, sopravvenienti nei megacariociti in esame. L'estratto di milza, che veniva adoperato in queste e nelle successive esperienze, era ottenuto con la tecnica di estrazione usata per i trefoni, e quindi conteneva dissolti tutti i princìpi idrosolubili e in emulsione o in sospensione le altre frazioni, in modo da potersi considerare praticamente come un estratto totale. Sempre con questi estratti, ma da milze normali, sia umane che di cavie, Torrioli e Puddu riuscivano a provocare alterazioni dei megacariociti, sempre in culture in vitro di midollo, qualitativamente identiche e solo quantitativamente inferiori a quelle provocate con gli estratti da milza di m. di W. A conclusione di queste prime esperienze, gli AA. avanzavano l'ipotesi dell'esistenza di un principio megacariotossico, elaborato normalmente dalla milza ed esageratamente messo in circolo nella condizione patologica rappresentata dal m. di W. In ulteriori esperienze di Torrioli e collaboratori (Torrioli e Galeazzi, Torrioli e Dimitrowa), eseguite con la stessa tecnica, fu dimostrato che anche estratti di altri organi (linfoghiandole, fegato e muscolo) avevano un'azione megacariotossica, con una percentuale variabile di attività, corrispondente alla loro ricchezza in sistema reticolo istiocitario. Si spostava così la primitiva ipotesi nel senso che il supposto principio megacariotossico sembrava esser prodotto da tutte le stazioni reticolo istiocitarie proporzionatamente alla loro importanza. Non veniva per questo scossa la posizione della milza nella patogenesi della piastrinopenia, che anzi da queste esperienze riusciva confermata nel suo ruolo di capitale importanza nel S.R.I. Infine in altre esperienze Torrioli e Belleli riuscivano a dimostrare, sempre su culture in vitro, che lo stesso estratto di milza che, ad una data concentrazione, dimostrava una azione megacariotossica, ad una concentrazione inferiore, sembrava svolgere un'azione stimolante sui megacariociti. Tralasciamo tutta una serie di ricerche di Torrioli e dei suoi Collaboratori, che permisero di riconoscere nel sangue della vena splenica il supposto principio megacariotossico, che dimostrarono nella milza del m. di W. segni di iperattività del S.R.I. e nel midollo osseo fatti di sofferenza megacariocitica ecc., per riassumere qualche conclusione ipotetica che detti AA. hanno creduto di trarre dall'insieme dei lavori che abbiamo sommariamente ricordato. « Il S.R.I. in tutte le sue stazioni, e proporzionatamente all'importanza di queste, elabora un principio attivo che, a concentrazione bassa, stimola e, a concentrazione alta, lede tutto il sistema delle cellule megacariocitiche. La milza rappresenta solo una delle principali fornitrici di detto principio, che, nel m. di W. è prodotto in quantità esagerata, tanto da raggiungere le concentrazioni dimostrate tossiche dalle esperienze in vitro ». Questa enunciazione ipotetica si basava, come si è visto, sull'azione di estratti prevalementemente acquosi di vari organi più o meno ricchi in S.R.I. su megacariociti in culture di midollo osseo.

Molto più recentemente Troland e Lee, in un rapporto preliminare comparso nel Bollettino del John Hopkins Hospital del gennaio del 1938 e successivamente in un lavoro più esteso e dettagliato, riferivano di avere ottenuto dalla milza di malati affetti da porpora idiopatica trombocitopenica un estratto dotato di attività piastrinopenica. Convenivano di chiamare il principio che sembra contenuto in questi estratti col nome di « trombocitopen ».

La preparazione dell'estratto di milza è semplice e, come dicono gli AA., interamente empirica. L'organo, appena asportato, viene tagliuzzato e ridotto in polpa e posto in acetone puro per analisi, (pare che convenga usar questo, piuttosto che l'acetone del commercio); la quantità di detto solvente variava di volta in volta: 5 volumi in 2 casi di m. di W., 2 volumi in un altro caso di questa malattia, quantità imprecisata nei controlli. Anche il tempo di estrazione in acetone variò da 6 giorni a 102, senza che gli AA. fossero in grado di precisare la durata più conveniente di detto tempo. Il miscuglio veniva occasionalmente agitato fino al termine dell'estrazione, dopo di che l'acetone, che aveva assunto una colorazione arancione, veniva filtrato e successivamente distillato, fino ad ottenersi sul fondo del recipiente un residuo brunastro. Si riprendeva detto residuo con 100 cc. di acqua distillata, agitando vigorosamente, in modo da dissolverlo il meglio possibile. Il liquido risultante, di colorito bruno torbido, veniva filtrato su carta, in modo che una piccola quantità di materiale grasso bruno scuro rimaneva sul filtro. Il filtrato risultava torbido e di colore arancio scuro.

Troland e Lee usarono questa tecnica di estrazione in tutte le loro esperienze che furono eseguite con milze asportate a malati affetti da porpora idiopatica trombocitopenica, con milze umane normali e con altri organi di controllo, come meglio vedremo. L'estratto veniva iniettato in animali di laboratorio, per lo più conigli, ma anche cani, gatti, scimmie, per via endovenosa, e si seguiva il comportamento piastrinemico nelle ore successive all'iniezione: le piastrine venivano contate sia col metodo diretto, mediante il liquido di Rees ed Ecker, sia con metodi indiretti. Con estratti di milze (3) provenienti da malati di m. di W., iniettati per via endovenosa in quantità variabili da un minimo di 3 cc. ad un massimo di 40 cc., Troland e Lee ottennero cospicui abbassamenti del numero di piastrine nel sangue circolante: nel coniglio persino da 620.000 a 58.000; detto abbassamento raggiungeva rapidamente la cifra più bassa in un tempo variabile fra le 8 e le 24 ore, poi la cifra delle piastrine rapidamente risaliva, fino a raggiungere il valore di partenza in 32-36 ore. Degno di nota il risultato ottenuto in un coniglio, in cui il numero delle piastrine fu mantenuto basso per 9 giorni, mediante 3 iniezioni di estratto, eseguite ogni qual volta i trombociti accennavano a risalire. Gli AA. constatarono l'efficacia dell'estratto di dosi anche piccole, fino a 3 cc., ma di solito, come anche nei controlli, iniettarono 20 cc. di estratto. Troland e Lee si servirono come controlli di estratti di altri organi, sempre umani (tiroide, utero miomatoso) e di 2 milze patologiche per altre malattie (m. di Banti e ittero emolitico congenito), oltre che di 2 milze, una proveniente da un individuo morto per insufficienza cardiaca e l'altra, veramente normale, asportata in un individuo ferito da arma bianca. Detti estratti, ottenuti con la solita tecnica, non dimostrarono alcun effetto rimarchevole sul tasso piastrinemico. Gli AA., in base a queste interessantissime esperienze, ammettevano quindi l'esistenza negli estratti acetonici di milze provenienti da malati di m. di W. di un principio trombocitopenico, che essi indicano col nome di « trombocitopen ». Troland e Lee sono molto prudenti circa la natura chimica del supposto principio, che sembra in parte termostabile, e sospettano solo che possa trattarsi di una proteina. Così pure ritengono possibile che il principio possa trovarsi, sempre in condizioni patologiche, oltre che nella milza anche in altri organi e ricordano la possibilità che l'intero S.R.I. possa entrare in giuoco in questo senso. Resta poi aperta la quistione se il

« trombocitopen » agisca direttamente sulle piastrine o sui megacariociti o sul midollo osseo.

Molto recentemente in Italia il Defrise si è servito del metodo di Troland e Lee per ottenere l estratto da una milza da lui asportata in una giovane donna affetta da sindrome emogenica non ben definita, con manifetazioni metrorragiche imponenti, eruzioni purpuriche, anemizzazione cospicua. La definizione nosologica del caso non era semplice, giacchè, accanto ad una piastrinopenia notevole (85.000) e ai segni del laccio e del martello positivi, non esisteva un sensibile aumento del tempo di emorragia (3 ½ - 4 minuti) nè del tempo di coagulazione (9-12 minuti), pur essendo incompleta la retrazione del coagulo.

L'intervento conseguì un completo successo terapeutico a distanza (piastrine circolanti normali, scomparsa della porpora, regolarizzazione delle mestruazioni). Con la milza asportata in detto caso il Defrise fabbricava un estratto acetonico con la tecnica di Troland e Lee. Ma, invece di riprendere, come avevano fatto gli AA. americani, in acqua il residuo della distillazione, praticava una successiva estrazione con etere, in modo da ottenere due frazioni, una non estraibile con etere e l'altra invece estraibile con detto solvente, che venivano essiccate su acido solforico e riprese separatamente in acqua distillata nella proporzione del 0,5-1 %. Ma, mentre la frazione acetonica residua, iniettata endovena in conigli nella quantità di 5 e 10 cc. provocava dopo 24 h. una modica diminuzione delle piastrine circolanti (del 30 %), la frazione acetonica-eterea, iniettata nella stessa quantità negli stessi animali, ad eguale intervallo di tempo, era capace di determinare una caduta del tasso piastrinemico del 70-80 %. Defrise quindi confermava i risultati di Troland e Lee: la milza asportata sembrava contenere un « fattore » estraibile a freddo con acetone. concentrabile con successiva estrazione con etere, che anche a Defrise risultava termostabile, capace di determinare in animali normali una caduta del percento piastriniemico del 70-80% in circa 24 h. Mentre Troland e Lee non si erano impegnati ed avevano chiamato « trombocitopen » il supposto fattore, lasciando aperta la quistione del meccanismo di azione e degli elementi che detta azione risentivano, il Defrise parla chiaramente di una azione « piastrinolitica » dell'estratto, di un fattore piastrinolitico. Egli infatti sostiene che le piastrine circolanti diminuiscano per un fenomeno litico che si manifesta, fra la dodicesima e la diciottesima ora, con la comparsa di piastrine notevolmente aumentate di volume, di aspetto nettamente ialino con cromomero o picnotico o estremamente pallido e difficilmente individuabile nell'ialoplasma. « Questo processo cromatolitico ed il rigonfiamento idropico del plasma delle piastrine viene progressivamente ad interessare un numero sempre maggiore di elementi, i quali finiscono per perdere la loro entità morfologica e con ogni probabilità a lisarsi nel plasma circolante ». Quest'azione litica raggiungerebbe i suoi valori massimi nella ventiquattresima ora circa dall'iniezione endovenosa e continuerebbe per un periodo di circa 2-3 giorni sempre più attenuandosi, così da permettere il ricostituirsi di un quadro ematologico normale dopo circa una settimana. Secondo il Defrise la constatazione di detto fattore trombocitolitico ad azione diretta sulle piastrine permetterebbe « l'identificazione, nel gruppo delle sindromi emorragiche a fattore trombocitopenico predominante, di quelle trombopenie purpuriche così dette essenziali, che dipendono invece dall'azione litica diretta di un fattore elaborato dalla milza ». La dimostrazione sperimentale della lisi progressiva delle piastrine circo-

lanti permetterebbe infatti di escludere che « la trombopenia sia in questi casi di natura indiretta e cioè legata ad un'azione tossica che si verifica a carico degli elementi produttori delle piastrine stesse, oggi, con evidente preferenza, identificati nei megacariociti ».

Però, secondo l'A., la dimostrazione sperimentale del suo principio trombocitolitico non sarebbe sufficiente per unificare il m. di W. in una sindrome ad etiopatogenesi unica, giacchè si deve ammettere « l'esistenza possibile di fattori che agiscano anche per via indiretta, ad azione tossica sugli elementi di produzione delle piastrine, dimostrata anche in vitro sui megacariociti in culture di midollo ». La piastrinolisi sperimentale sostenuta dal Defrise permetterebbe, secondo l'A., una differenziazione fra forme di m. di W. dovute ad esagerata piastrinolisi e forme dovute od eventualmente associate a insufficiente piastrinogenesi. Nel caso un po' particolare della sindrome emogenica studiata, il reperto sperimentale sembrerebbe dimostrare che la trombopenia è anche qui legata all'esistenza in circolo di un fattore litico di origine splenica.

*
* *

Ci troviamo così di fronte ad una serie di lavori, diretti ad uno stesso scopo, eseguiti con tecniche diverse, i cui risultati, o meglio le conclusioni, sembrano discordare profondamente, almeno in apparenza. È chiaro che le esperienze di Torrioli e collaboratori non sono sovrapponibili a quelle di Troland e Lee riprese da Defrise. Torrioli usò un estratto di milza contenente dissolta la frazione idrosolubile e sospese o in emulsione le altre frazioni. Troland e Lee si servono invece di estratti acetonici: ma, probabilmente, non la sola frazione acetonica vi è contenuta, giacchè la polpa splenica, agitata con il solvente, è molto ricca in acqua, dimodochè nel residuo finale potranno essere contenute anche frazioni idrosolubili o che comunque nell'acqua erano sospese. Diversa ancora la tecnica di Defrise, che estrae con etere, dal distillato acetonico, il supposto principio. Torrioli saggia l'attività dell'estratto in culture in vitro di megacariociti, Troland e Lee e Defrise considerano invece l'azione sulle piastrine circolanti. Quindi condizioni di tecnica e di esperimento notevolmente differenti, e di questo bisognerà pure tener conto. Ma soprattutto differenti le conclusioni che gli AA. citati traggono dalle loro esperienze. Torrioli, come si è visto, sostiene l'ipotesi di un principio megacariotossico, svelabile sperimentalmente con estratti piuttosto concentrati, la cui manifestazione nella patologia umana sarebbe rappresentata dal quadro piastrinopenico del m. di W.: detto principio si estrarrebbe, oltre naturalmente che dalla milza nel m. di W., in minor grado anche dalle milze normali e da altri organi, con un'attività che sembra proporzionale al loro contenuto in S.R.I. Quindi il principio megacariotossico di Torrioli verrebbe elaborato da tutte le stazioni del S.R.I. e sarebbe svelabile sperimentalmente con gli estratti di tutti gli organi, anche normali, forniti di questo sistema, purchè l'estratto raggiunga la concentrazione tossica del principio. Secondo Troland e Lee, invece, il « trombocitopen » sarebbe contenuto solo negli estratti di milza Werlhofiana, forse anche in altri organi, ma sempre e solo in questa condizione patologica. Sarebbe quindi un principio specifico della malattia, nella sua manifestazione trombocitopenica, il cui meccanismo d'azione dovrebbe essere precisato. D'altra parte Defrise, con tecnica simile a quella degli AA. americani, estrae detto principio anche da una milza emogenica ed arriva, attra-

verso alla constatazione di modificazioni strutturali delle piastrine circolanti, alla dimostrazione di un fattore piastrinolitico. Ed allora il principio megacariotossico di Torrioli è avvicinabile al principio trombocitopenico di Troland e Lee, e questo è, a sua volta, la stessa cosa del fattore piastrinolitico di Defrise? I nomi con cui gli AA. hanno indicato i supposti principi sono differenti e differenti le costruzioni patogenetiche. Ma, mentre Torrioli riconosce un'azione generica del S.R.I. sui megacariociti, senza negare un'azione sulle piastrine circolanti, mentre Troland e Lee non si impegnano sul meccanismo di azione del loro principio, ma lo ritengono esclusivo del m. di W., Defrise sembra dimostrarlo anche in una forma non chiara di emogenia, svolgente la sua azione sulle piastrine circolanti.

Ora in queste nostre ricerche e in altre che seguiranno abbiamo cercato di vedere se i risultati soprariferiti fossero veramente discordanti o se invece fosse possibile conciliarli in un'unica interpretazione patogenetica.

In questo intento abbiamo ritenuto interessante ripetere con la tecnica di Troland e Lee, sia per l'estrazione che nella valutazione del tasso piastrinemico, le esperienze che Torrioli e collaboratori avevano effettuato con altri estratti di organi vari sulle culture di midollo osseo.

Nelle esperienze di Troland e Lee i risultati ottenuti con gli estratti di organi diversi e di milze normali hanno lo stesso alto interesse di quelli ottenuti con gli estratti di milza di Werlhof e tutto il significato di questi dipende dalla negatività di quelli. Ma, per necessità di cose, il materiale di controllo, sempre proveniente dall'uomo, di cui si sono serviti gli AA. americani, non poteva essere sufficientemente abbondante. Un lobo di tiroide ed un utero miomatoso sono organi troppo differenti dalla milza in struttura e in significato per rappresentare qualcosa di più di un controllo assolutamente aspecifico. Delle quattro milze controlli, una proveniva da un morbo di Banti e, con la sua fibroadenia, si poneva in condizioni assolutamente diverse, non solo dal Werlhof, ma anche dalla norma. Pure patologiche dovevano considerarsi la milza proveniente da un ittero emolitico e forse anche quella prelevata in un individuo morto per insufficienza cardiaca. Restava così un unico caso di milza sicuramente normale. Anche l'estratto di questa però non esercitava alcuna azione sul livello piastrinemico.

*
* *

Di fronte a quest'unico risultato di così alto interesse comparativo, abbiamo creduto interessante di riprendere questa parte di controllo del lavoro di Troland e Lee, nelle stesse condizioni sperimentali.

Già nel 1934 Torrioli e Pusic avevano comunicato l'azione piastrinopenica di estratti acquosi di milza normale, ma si trattava di estratti del commercio, di cui non si poteva garantire il contenuto, nè si era al corrente della tecnica di estrazione: di modo che questi risultati non potevano servire come confronto a quelli ottenuti dagli AA. americani. In queste prime esperienze ci siamo proposti così di saggiare l'azione di estratti acetonici di tessuti vari sul livello piastrinemico. Non disponendo di materiale umano normale sufficiente, siamo stati costretti a servirci di organi di vitello che abbiamo trattato con la tecnica originale di Troland e Lee, di cui abbiamo già detto e sulla quale per brevità non torniamo. Gli organi (milza, fegato e muscolo) venivano prelevati al mattatoio, subito dopo l'uccisione

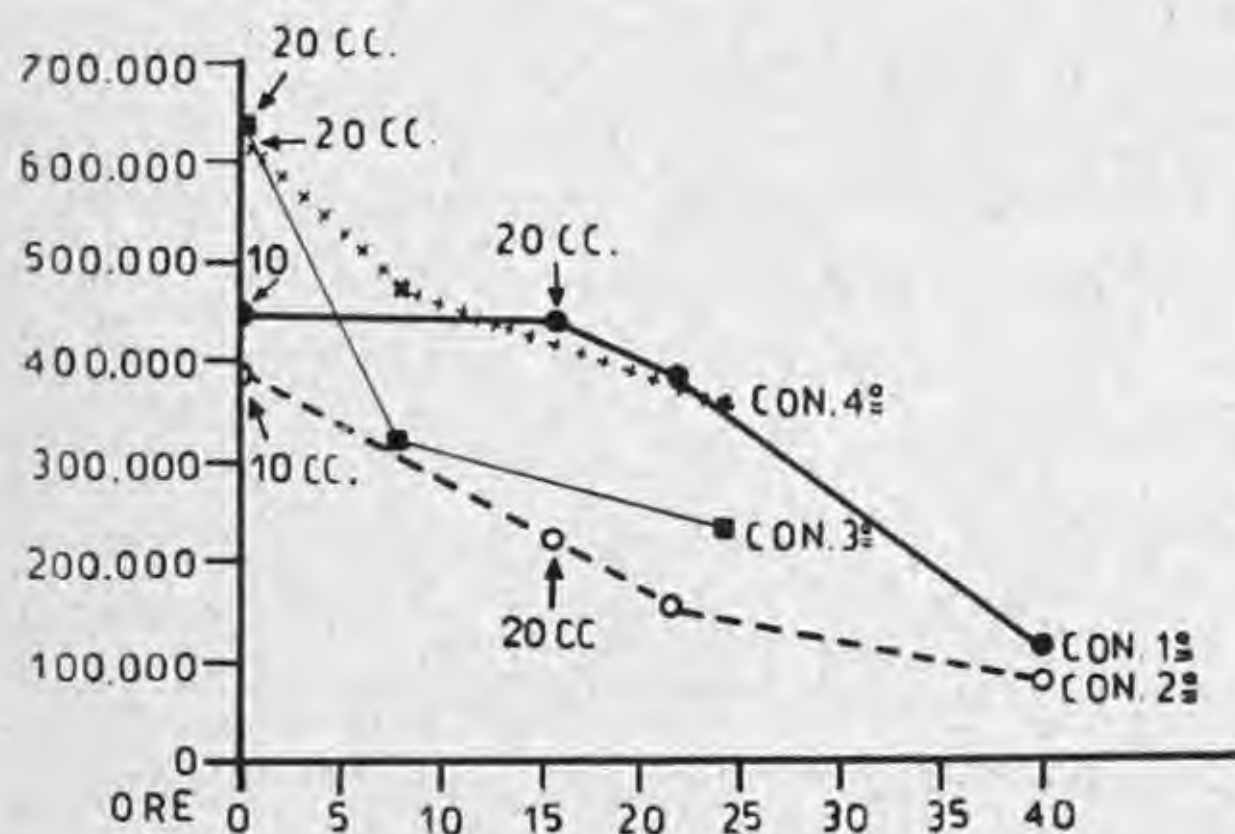
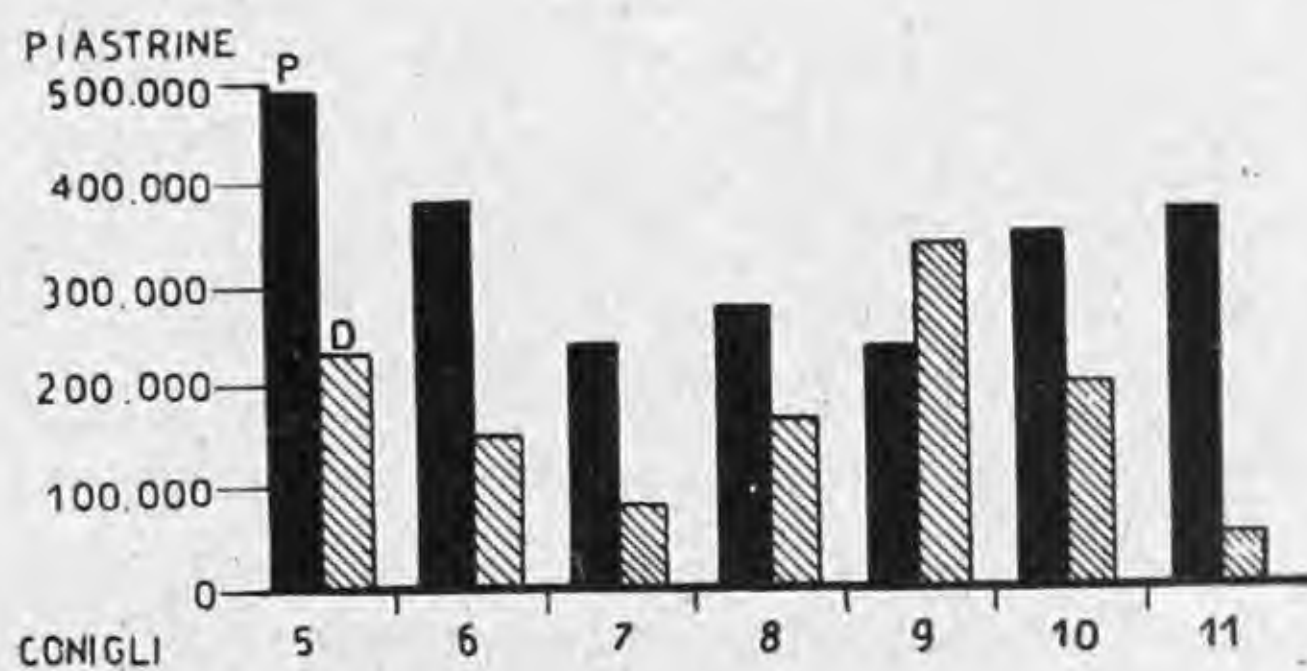
dell'animale e immediatamente trattati. Per mantenerci sempre nelle stesse condizioni sperimentali, in ogni estrazione abbiamo estratto 200 gr. di poltiglia di organo con un volume doppio (400 cc.) di acetone puro per analisi. L'estrazione è stata sempre prolungata per 14 giorni: il residuo della distillazione dell'acetone è stato sempre ripreso con 100 cc. di acqua distillata. Gli estratti furono iniettati nella vena marginale dell'orecchio di conigli di peso oscillante fra i Kg. 1 e 1,5. Le piastrine vennero contate prima e a distanza varia dall'iniezione col metodo di Amantea che si controllò a più riprese coi metodi di Barbieri e di Fonio-Naegeli. Dai protocolli e dalle tabelle che seguono, risulta evidente l'azione sul livello piastrinemico degli estratti che noi, a più riprese, abbiamo preparato da milza, fegato e muscolo di vitello. Le iniezioni sono state sopportate abbastanza bene dagli animali: solo ogni tanto essi soggiacevano ad uno choch transitorio da cui si riprendevano piuttosto rapidamente.

Comportamento del tasso piastrinemico nel coniglio dopo iniezioni di estratto di milza

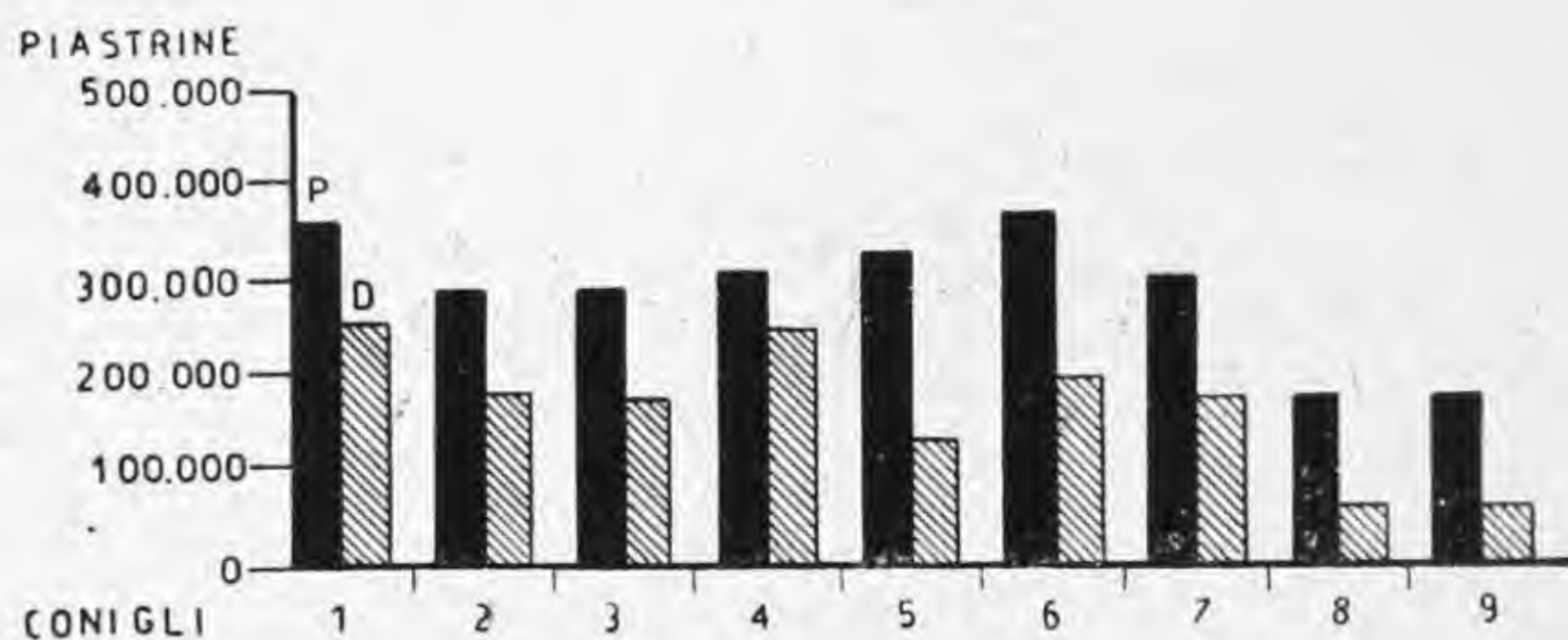
	prima	dopo 16 h. da una iniezione di 10 cc.	dopo 6 h. da una iniezione di 20 cc.	dopo 24 h.
Coniglio n. 1	450.000	440.000	380.000	110.000
Coniglio n. 2	390.000	220.000	150.000	80.000

	prima	dopo 8 h. da una iniezione di 20 cc.	dopo 24 h.
Coniglio n. 3	640.000	320.000	230.000
Coniglio n. 4	630.000	460.000	350.000

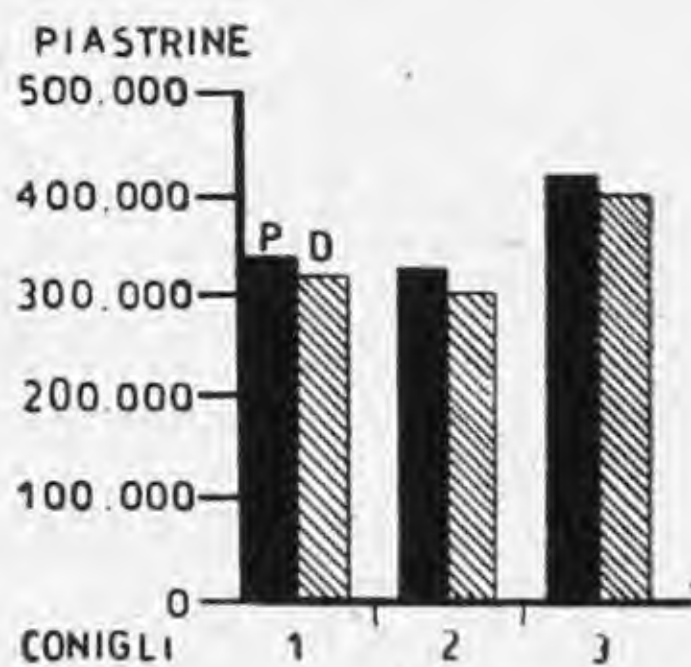
	prima	dopo 24 h. da una iniezione di 20 cc.
Coniglio n. 5	490.000	230.000
Coniglio n. 6	380.000	150.000
Coniglio n. 7	240.000	80.000
Coniglio n. 8	280.000	160.000
Coniglio n. 9	230.000	340.000
Coniglio n. 10	350.000	200.000
Coniglio n. 11	370.000	50.000

	prima	dopo 6 iniez. di 10 cc. eseguite prima a giorni alterni (2); poi ogni 2 giorni (2); poi ogni 3 giorni (2); a 24 h. di distanza dall'ultima iniezione.
Coniglio n. 12	480.000	500.000

Tav. 1. — Modificazioni del tasso piastrinemico a varia distanza da iniezioni di estratto di milza.

Tav. 2. — Piastrine prima e 24 h. dopo una iniezione di 20 cc. di estratto di milza.

COMPORTAMENTO DEL TASSO PIASTRINEMICO NEL CONIGLIO DOPO INIEZIONI DI ESTRATTO DI FEGATO

	prima	dopo 24 h. da un'iniezione di 20 cc
Coniglio n. 1	360.000	250.000
Coniglio n. 2	290.000	180.000
Coniglio n. 3	290.000	170.000
Coniglio n. 4	310.000	240.000
Coniglio n. 5	330.000	130.000
Coniglio n. 6	360.000	190.000
Coniglio n. 7	300.000	170.000
Coniglio n. 8	170.000	60.000
Coniglio n. 9	170.000	60.000

TAV. 3. — Piastrine prima e 24 h. dopo una iniezione di 20 cc. di estratto di fegato.

COMPORTAMENTO DEL TASSO PIASTRINEMICO NEL CONIGLIO DOPO INIEZIONI DI ESTRATTO DI MUSCOLO

	prima	dopo 24 h. da un'iniezione di 20 cc.
Coniglio n. 1	340.000	320.000
Coniglio n. 2	330.000	300.000
Coniglio n. 3	420.000	400.000

TAV. 4. — Piastrine prima e 24 h. dopo una iniezione di 20 cc. di estratto di muscolo.

Dall'esame dei protocolli è evidente che gli estratti di milza normale di vitello, ottenuti con la tecnica di Troland e Lee, esercitano un'azione piastrinopenica nel coniglio, che non raggiunge però la portata osservata dagli AA. americani con gli estratti di milza di Werlhof, nè da Defrise nel suo caso. Con gli estratti di fegato detta azione trombocitopenica è ancora inferiore, ma sempre manifesta. Nessun abbassamento invece si ottiene con gli estratti di muscolo. L'azione trombocitopenica si manifesta già dopo 8 h. dall'iniezione ed è evidente dopo 24 h. di modo che nella maggior parte delle esperienze si è praticata la conta delle piastrine dopo detto periodo di tempo. Non si è seguita con esami successivi la probabile ripresa ascensionale del tasso piastrinemico, già che questo dato aveva per il nostro

scopo scarso interesse. In un animale, dopo 6 iniezioni di 10 cc. di estratto di milza ripetute per 2 giorni consecutivi, poi ogni 2 giorni per 2 volte e infine ogni 3 giorni per altre due volte, a 24 h. dall'ultima iniezione non si notò alcuna modificazione del livello piastrinemico iniziale, a differenza di quanto avevano visto Troland e Lee, che, con iniezioni subentranti, erano riusciti a mantenere basso detto livello. Non sapremmo renderci conto di questo risultato discorde, che non ci ha permesso di mantenere uno stato di piastrinopenia permanente, che sarebbe stato molto interessante ottenere. Negli strisci di sangue, che noi abbiamo eseguito per contare in qualche caso le piastrine anche col metodo di Fonio-Naegeli, abbiamo come il Defrise notato che molti trombociti apparivano notevolmente aumentati di volume, grandi quasi come una piccola emazia, per lo più rotondi, nettamente limitati, come da una membrana, con cromomero variamente distribuito, piuttosto pallido come pulverulento. Anche noi in un primo tempo pensammo che questo particolare aspetto delle piastrine potesse derivare da un'azione litica o comunque tossica dell'estratto in circolo. Ma poi, notando come dette forme apparissero anche negli strisci eseguiti prima dell'iniezione e in strisci d'animali non trattati, ci siamo convinti che dette modificazioni strutturali delle piastrine potessero essere dovute al solfato di magnesio al 14 % usato nella tecnica di Fonio-Naegeli. Defrise non riferisce nella sua comunicazione se il particolare aspetto delle piastrine, su cui basa il concetto di un fattore piastrinolitico, risultasse in esami a fresco o su strisci colorati come per il metodo di Fonio: in quest'ultima evenienza saremmo allora molto perplessi nell'attribuire al fenomeno il significato e l'importanza sostenuti dal Defrise.

*
* *

Queste nostre esperienze, eseguite con estratti di organi normali, sembrano in parte contraddire i risultati di controllo ottenuti da Troland e Lee. Siamo d'accordo con detti AA. nel non riconoscere alcuna attività piastrinopenica agli estratti di muscolo, analogamente a quanto essi avevano osservato con l'utero miomatoso. Ma, per quello che si riferisce alla milza normale, noi, in esperienze ripetute, saremmo disposti a riconoscere un'attività piastrinopenica negli estratti acetonici da essa ricavati. Anche per questo bisogna essere molto prudenti nel confronto dei risultati, già che noi abbiamo lavorato con milza di animale e non di uomo, il che potrebbe giustificare qualche differenza di comportamento. D'altra parte Troland e Lee hanno nei controlli fabbricato estratti di milza più diluiti dei nostri, se il residuo della distillazione acetonica era sempre ripreso con 100 cc. di acqua distillata, come è probabile, benchè non risulti da questi protocolli. E allora gli estratti di milza normale ottenuti dagli AA. americani non potevano forse sembrare sprovvisti di potere piastrinopenico solo per difetto di concentrazione, analogamente a quanto Torrioli e Belleli avevano osservato con estratti diluiti sui megacariociti di culture di midollo osseo? È anche questa una possibilità che ci renderebbe conto del perchè invece un peso approssimativamente eguale di milza Werlhofiana, nella quale, secondo Torrioli, sarebbe esaltato anche il principio megacariotossico, potesse esplicare la netta azione piastrinopenica osservata dagli AA. americani.

Tenuto conto anche di queste possibilità, che potrebbero giustificare i nostri risultati nei confronti di quelli degli AA. americani, noi crediamo di poter sostenere un'azione trombocitopenica degli estratti di milza e in minor grado di fegato di animali normali. Trombocitopenica e non trombo-

citolitica, già che, come gli AA. americani, non siamo in possesso di dati sufficienti per affermare un'azione diretta sulle piastrine circolanti. Il fatto che anche il fegato sembra contenere questo supposto fattore autorizza a spostare l'origine del principio dalla milza, intesa come organo a sè, a un quid, ed è facile pensare al S.R.I., che nella milza è largamente rappresentato, ma che è comune anche ad altri organi.

E in questo ci avvicineremmo alla concezione del Torrioli per il suo principio megacariotossico. Presente in molti organi normali, in rapporto forse con la loro ricchezza in S.R.I., sembrerebbe, come risulta dalla maggiore efficacia degli estratti di Troland e Lee, esaltato nella condizione patologica del morbo maculoso. E anche in questo saremmo in accordo coi risultati ottenuti per altra via da Torrioli. Alla domanda poi se il principio trombocitopenico di Troland e Lee sia tutt'uno col principio megacariotossico di Torrioli, non siamo ancora in grado di rispondere con approssimativa certezza, anche se questi nostri risultati, sovrapponendosi in un certo senso a quelli di Torrioli , ce lo possano veramente far sospettare. Del resto gli AA. americani non si pronunciano sulla modalità di azione del principio, e fanno solo una quistione di specificità di organo e di malattia. Torrioli ha dimostrato l'azione del suo fattore sui megacariociti, ma non può negarla sulle piastrine circolanti e Defrise crede di poter sostenere quest'ultima ipotesi. La divergenza è forse più apparente che reale, anche perchè non ci si dovrebbe meravigliare se il supposto principio fosse capace di esercitare contemporaneamente la sua influenza sia sui megacariociti che sugli elementi che da questi sembrano derivare. Più importante ci sembra la quistione della specificità non solo di organo, ma anche di stato patologico, sostenuta dagli AA. americani. Detta specificità è un po' scossa dal caso studiato dal Defrise e sembra negata dai nostri risultati. Anche in questo le nostre conclusioni si avvicinano alla costruzione ipotetica di Torrioli e dei suoi collaboratori.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato l'azione di estratti acetonici di vari organi normali sul tasso piastrinemico ed ha notato come gli estratti di milza e di fegato, sia pure in grado diverso, posseggano una netta azione trombocitopenica a differenza di quelli di muscolo.

BIBLIOGRAFIA.

AMANTEA. Rinascenza Medica, n. 11, pag. 137, 1934.
BARBIERI. Cit. da FERRATA. Parte generale, vol. I, p. II, pag. 675.
DEFRISE. Atti e mem. Soc. Lombarda di med., vol. VI, pag. 723, 1939.
FERRATA. *Le emopatie*. Soc. Editrice Libraria, Milano, 1933.
FONIO-NAEGELI. Cit. da FERRATA. Parte generale, vol. I, p. II, pag. 675
FRANK. Berl. Klin. Wschr., 52, 454, 1915.
ID. id., 52, 490, 1915.
KAZNELSON. Wien. Klin. Wschr., 46, 1451, 1916.
TORRIOLI. Policlinico, Sez. Med., 1939.
TORRIOLI e BELLELI. Policlinico, Sez. Med., 42, 214, 1935.
TORRIOLI e GALEAZZI. Policlinico, Sez. Med., 41, 647, 1934.
ID. ID. Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., 10, 124, 1935
TORRIOLI e PUDDU. Policlinico, Sez. Med., 41, 245, 1934.
ID. ID. Policlinico, Sez. Med., 42, 129, 1935.
ID. ID. J. A. M. A., 111, 1455, 1938.
TORRIOLI e PUSIC. Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., 9, 662, 1934.
TROLAND e LEE. Bull. Johns Hopkins Hosp., 62, 85, 1938.
ID. ID. J. A. M. A., 111, 221, 1938.

II.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Genova
Direttore: Prof. G. Sabatini.

Rapporti fra ipofisi anteriore e ipertrofia prostatica

Dott. Giuseppe Michetti
Aiuto

Dott. Giovanni Barenghi
Assistente

L'ipertrofia prostatica è stata solitamente considerata una malattia di esclusiva pertinenza chirurgica sia per i sussidi terapeutici necessari per ovviare sintomaticamente ai disturbi presentati, sia per l'intervento operatorio molte volte indispensabile, sia infine a causa delle interpretazioni patogenetiche. Se da una parte è stato più volte fatto presente e si continua tuttora ad avvertire che il prostatico nella grande maggioranza dei casi è un *malato di medicina* (Bastai e Dogliotti), ci sembra d'altra parte giustificato ritenere che al punto attuale dell'evoluzione delle concezioni sull'ipertrofia prostatica, questa non possa venire più giudicata come localizzata malattia di un organo ma debba essere invece considerata come espressione organicamente e soprattutto nosograficamente emergente nella sede topografica di un organo, ma risultante da una alterazione morbosa assai più estesa ed interessante, sopratutto in senso umorale, pressochè l'intero organismo; e tutto ciò senza voler senz'altro giungere a definire l'ipertrofia prostatica quale malattia di esclusiva natura endocrina, ostando a tale concezione la ancora notevole scarsezza di esperimenti fisiologici e il contrastante risultato degli apporti clinici e soprattutto terapeutici.

Nei riguardi dell'ipertrofia prostatica occorre premettere qualche osservazione sulla nomenclatura adottata per questa affezione, interessando anche altri punti fondamentali del problema. Dopo che Motz e Perearneau, basandosi su precedenti ricerche di Jores, Albarran, ecc. emisero la teoria che l'ipertrofia è un'affezione delle ghiandole periuretrali e non della prostata propriamente detta, molti autori accedettero a questa veduta e da parte di di essi è invalso l'uso di parlare di *cosidetta ipertrofia prostatica*. Vi è però da osservare che la genesi periuretrale, pur trovando il posto d'onore in molti trattati, non è affatto comprovata nella maggioranza dei casi; in alcuni trattati e da parte di diversi autori si è infatti continuato ad affermare che molte volte il processo si diparte dalla prostata, a volte dalle ghiandole periuretrali e dalla prostata contemporaneamente (Randall, Pollack, Franco). Non solo ma già da tempo Reischauer, basandosi su ricerche istologiche, credette addirittura di poter avvicinare l'ipertrofia prostatica alla fibromiomatosi uterina. Alcune approfondite ricerche anatomiche ridussero la genesi periuretrale, per lo meno come forma esclusiva, a un limitatissimo numero di casi (Aresu); a conclusioni non molto disimili giunsero in seguito Colle e Memmi. Successivamente Spangaro, avendo seguito l'evoluzione del processo attraverso vari stadi, dalle forme iniziali a quelle più progredite, aveva creduto di aver sufficiente fondamento per ritenere l'ipertrofia prostatica come un processo di proliferazione blastomatosa del tessuto muscolare liscio

ad insorgenza pleuricentrica (per la più periuretrale) ed a diffusione secondaria al resto del parenchima. Ciò troverebbe conferma in recentissime ricerche istologiche, condotte su un gran numero di soggetti di una certa età con lo scopo di sorprendere gli stadi iniziali dell'ipertrofia prostatica (Deming e Neumann), le quali hanno posto in evidenza che si ha anzitutto un processo iperplastico muscolare e fibroso senza che siano coinvolte le ghiandole suburetrali, per cui la proliferazione di queste apparirebbe secondaria.

Anche qualora l'origine dell'ipertrofia prostatica dalle ghiandole periuretrali fosse certa, da un punto di vista patogenetico generale sarebbe sempre opportuno tener presente, prescindendo momentaneamente dai discussi dati embriologici, che tanto la prostata che le ghiandole periuretrali fanno funzionalmente parte del sistema degli organi sessuali secondari e che quindi possono venire prese in considerazione unitamente, almeno dal punto di vista delle azioni su di esse svolte dalle ghiandole a secrezione interna. A questo proposito è da ricordare che Petit, Gley e pur Béraut, mediante iniezioni quotidiane di forti dosi di follicolina in cani impuberi hanno constatato che si esplicava una considerevole azione oltre che sulla prostata anche sull'uretra prostatica: non solo, ma proprio l'epitelio di quest'ultima presentava delle evidenti proliferazioni sino a raggiungere aspetti istologici simili all'adenoma.

Non è neppure il caso di insistere soverchiamente sul fatto che quando si fa la *prostatectomia* la vera prostata *rimane*, per trarne argomentazioni contro le ipotesi patogenetiche di ordine endocrino: ciò sia per quanto si è detto sulla sede di origine dell'ipertrofia sia perchè da più autori è stata negata questa permanenza della *vera prostata*.

Crediamo quindi che in un lavoro diretto al chiarimento di qualche aspetto del quadro endocrinologico della malattia sia opportuno continuare a parlare di *ipertrofia* prostatica come entità nosologica.

Prima di esporre le ricerche eseguite sembra necessario chiedersi se sia giustificata l'impostazione stessa della questione endocrinologica dell'ipertrofia prostatica. Alla riunione annuale dell'American Urological Association del maggio 1934, che fu uno dei primi congressi in cui, come frutto di nuove ricerche, si riprese a parlare della patogenesi endocrina dell'ipertrofia prostatica, un'autorità nel campo urologico americano, il Kretschmer, prima di rilevare la contraddittorietà di alcuni dati endocrinologici, osservò ironicamente che « Everybody is talking about the endocrines, and, naturally, the urologists come in for their share ».

Nel corso degli anni seguenti si può affermare che in ogni congresso o seduta accademica in cui è stato trattato di un simile problema si è sempre levato qualcuno fra i più autorevoli chirurghi, ed in base a considerazioni dottrinali oppure in seguito alla negatività dei risultati avuti col trattamento ormonico, si è dimostrato recisamente avverso al semplice prendere in considerazione la malattia in questione al di fuori della concezione strettamente organicista, trascurando così completamente la notevole mole di elementi (di cui diremo in seguito) che si sono venuti man mano accumulando a favore se non di ipotesi esclusivamente endocrine, per lo meno di indubbi interventi endocrini nel determinismo della malattia.

Non è il caso di dilungarsi sulle ipotesi patogenetiche emesse nei riguardi dell'ipertrofia prostatica (che sono state anche accuratamente esposte in recentissime pubblicazioni): vi accenniamo solamente per quel poco che può apparire indispensabile per seguire l'evoluzione verso le teorie endocrine.

Poco dopo che Morgagni aveva individuato l'importanza della forma morbosa si sono cominciate a prospettare svariate ipotesi sulla sua patogenesi: nessuna di esse è però riuscita a dare un completo chiarimento del problema.

L'antica teoria che riguardava l'ipertrofia prostatica come esclusivo prodotto di *un'infiammazione* della prostata si dimostrò scarsamente fondata allorquando si tenne conto che la malattia si sviluppa in un'età lontana in genere dall'epoca in cui la prostata viene colpita da fatti infiammatori ed inoltre non appena vennero approfonditi gli studi sulle alterazioni istologiche degli organi ammalati: è significativo che la teoria che ha tenuto poi il campo per moltissimi anni e non è tuttora abbandonata è stata appunto prospettata dall'iniziatore della moderna patologia cellulare. La teoria infiammatoria fu in seguito ripresa più volte ed ebbe un più o meno ristretto seguito.

Se prescindendo da tale teoria prendiamo in esame la maggior parte delle ipotesi che sono state emesse contemporaneamente o dopo di essa, sia le principali e cioè la teoria *dell'ingrandimento adenomatoso* del Wirchow, dell'*ateromasia* di Guyon e Launois e dell'*iperplasia delle ghiandole sottomucose* di Motz e Perearneau, sia quelle che hanno avuto minor seguito come ad es. l'antica ipotesi dell'*ereditarietà* di Mercier e le più recenti della *degenerazione fibro epiteliale*, dovuta alla senilità, di Walker e dell'*alterazione circolatoria* di Hirsch, dobbiamo constatare che nessuna di esse, pur nella sua primitiva formulazione, esclude per lo meno un coefficente endocrino, anzi in alcune fra queste un possibile intervento endocrino deve senz'altro essere tenuto in notevole conto. Una simile asserzione vale non solo per la teoria dell'iperplasia delle ghiandole periuretrali (sviluppata endocrinologicamente da Simmonds) e per diverse altre fra quelle elencate, ma anche per la classica teoria dell'adenoma prostatico.

Ai limiti di confine fra l'endocrinologia e l'oncologia vediamo infatti oggi proprio la questione dei rapporti fra ormoni estrogeni e neoplasie: non è fuori di luogo accennare a questo problema allorchè si esaminano le ipotesi patogenetiche dell'ipertrofia prostatica. In base a considerazioni di questa indole crediamo quindi che debba inoltre essere un poco temperata la recisa avvertenza di alcuni di tener conto anzitutto, nel vagliare i risultati della fisiologia sperimentale e nel raffrontarli con i dati clinici, che l'ipertrofia della prostata dell'uomo è un *tumore* e quindi da tenere ben distinta dalle eventuali ipertrofie ottenute sperimentalmente. Siccome i neoplasmi non sono un'entità definita dal lato eziopatogenico l'affermazione che l'ipertrofia prostatica *è un tumore* non è di per sè sufficiente ad impedire un raffronto fra tale fatto patologico e le alterazioni sperimentali, tanto più allo stato attuale delle accennate ricerche sui rapporti in genere fra alcuni ormoni sessuali e le neoplasie. Bisogna ricordare infine che anche alcuni fra loro che in linea di massima accedono alla classica dottrina dell'adenoma avvertono che anatomopatologicamente si tratta più di alterazioni quantitative che non qualitative (Cagnetto, Franco).

Ci siamo dilungati un poco su questo punto a causa delle prevenzioni tuttora alquanto diffuse nei confronti di quanto concerne le ipotesi endocrine dell'ipertrofia prostatica.

*
* *

Il principale elemento che sin dagli albori degli studi endocrinologici ha portato a prospettare una patogenesi endocrina è stato naturalmente l'os-

servazione che l'ipertrofia della prostata si sviluppa in una particolare epoca della vita in cui si verificano evidenti modificazioni funzionali dei testicoli. Ciò, unito al fatto che negli eunuchi ed in genere nei soggetti con gravi lesioni testicolari non si ha di solito l'ipertrofia prostatica, fece rivolgere immediatamente lo sguardo alle correlazioni fra prostata e testicolo ed indusse fra l'altro ad attuare la castrazione come metodo terapeutico. Un simile intervento proposto dal Launois e attuato da diversi chirurghi, fu particolarmente propugnato dal White, il quale dalla constatazione di una rapida atrofia sia della parte ghiandolare che muscolare della prostata dei cani castrati, aveva tratto la supposizione che l'ipertrofia prostatica originasse da un aumento della secrezione interna del testicolo. Mentre in un primo tempo i risultati della castrazione apparvero incoraggianti, si constatò in seguito che erano alquanto dubbi (ed inoltre a volte pericolosi) al punto che soltanto un numero notevolmente ristretto di chirurghi continuò a praticarla. Il semplice aumento della secrezione interna del testicolo non spiegava quindi completamente l'insorgenza dell'ipertrofia.

Molti anni dopo questi tentativi chirurgici, l'ipotesi di un'ipersecrezione interna del testicolo venne ripresa ed innestata sulla dottrina della genesi dalle ghiandole periuretrali contemporanea all'atrofia senile della « vera prostata ». Il Simmonds pensò che le ghiandole periuretrali subissero un processo di ipertrofia vicaria a causa del permanere dell'attività endocrina del testicolo che non potrebbe svolgere la sua normale azione sulla prostata trovantesi in stadio di involuzione. Contro questa ipotesi *compensativa*, oltre quanto si è detto sopra circa l'impossibilità di chiamare in causa un semplice aumento della secrezione interna del testicolo, sta l'estrema rarità della constatazione di un'atrofia prostatica sicuramente primitiva ed inoltre valgono tutte le obbiezioni che si muovono alla teoria della genesi periuretrale, in modo particolare la frequenza di fibromi prostatici in cui è assolutamente assente qualsiasi traccia di tessuto adenomatoso (Reischauer, Aresu).

Alla possibilità di una deficienza della secrezione interna testicolare stabilentesi alle soglie della senilità si sono invece ispirati altri autori per spiegare l'insorgenza dell'ipertrofia prostatica. In base a questa concezione e partendo dal principio che la degenerazione del tessuto seminale poteva produrre un aumento della parte a secrezione interna venne proposta la legatura dei dotti deferenti (operazione di Steinach II). Questa operazione dette risultati alquanto migliori della castrazione ma anch'essa fu spesso inefficace. Accurati esami del tessuto interstiziale avrebbero dimostrato che esso non si presenta affatto iperplastico dopo la legatura dei deferenti (Romeis).

La questione endocrina della patogenesi dell'ipertrofia prostatica venne anche portata al di fuori di quelli che erano gli stretti limiti dei rapporti intercedenti fra testicoli e prostata. Ciò avvenne ad es. con la teoria costituzionalistica di Flamm e Hochmiller. Il Pende pensò che la prostata ipertrofizzandosi avesse lo scopo di sostituire i testicoli ormai atrofici nella neutralizzazione degli ormoni ipofisari e surrenalici.

*
* *

Un nuovo fervore di studi intorno alle ipotesi patogenetiche endocrine si è verificato nel corso degli ultimi anni, specialmente dopo nuove osservazioni sui rapporti fra testicoli e prostata, dopo l'ampia documentazione dell'intervento di più ghiandole a secrezione interna nel determinismo dei feno-

meni sessuali e segnatamente dopo l'isolamento dell'ormone sessuale maschile.

Siccome le ipotesi soprariferite che chiamavano in causa o un aumento o una diminuzione della secrezione interna del testicolo non apparivano pienamente soddisfacenti vennero presi in considerazione meccanismi alquanto più complessi di alterata secrezione testicolare e furono tenute presenti le varie correlazioni endocrine delle gonadi.

Non intendiamo esporre tutte le ipotesi prospettate ma crediamo opportuno di prendere in esame alcune fra le principali modalità di azione che sono state invocate, necessariamente senza la possibilità di seguire la stretta evoluzione cronologica con cui sono state formulate.

I. - Alterata secrezione degli ormoni maschili ed intervento dell'ipofisi.

La principale teoria a questo riguardo è quella emessa dagli studiosi della Scuola di Cleveland (Lower, McCullagh, Johnston, Walsh, Hicken, Engel). Essi iniziarono le loro indagini sull'ipertrofia prostatica nel 1928, tenendo presenti i primi successi allora ottenuti da altri autori nei tentativi di estrazione dai testicoli bovini in un ormone sessuale maschile attivo (Mc Gee); in seguito alcuni autori dimostrarono che tale ormone preveniva le modificazioni prostatiche dei castrati ed altri ricavarono dalle urine un estratto dalle proprietà consimili e lo chiamarono *androtin* (da questi estratti venne poi dal Butenandt isolato l'androsterone). Dopo avere stabilito che l'androtin è necessario per mantenere la prostata in uno stato normale in quanto previene o corregge le alterazioni prostatiche provocate nei ratti dalla castrazione (McCullagh e Walsh) e aumenta il volume della prostata nei ratti normali, i suddetti ricercatori trovarono che questo ormone da solo è incapace di mantenere gli animali castrati in uno stato completamente normale e quindi non può dar ragione di tutte le funzioni endocrine dai testicoli. Venne rilevato in particolare che l'androtin non riesce a correggere l'ipertrofia dell'ipofisi che risulta dalla castrazione. Lower e coll. riuscirono ad estrarre dal testicolo anche un ormone deprimente l'ipofisi e lo denominarono *inhibin;* constatarono inoltre che l'estratto acquoso di testicolo contenente quindi l'idrosolubile inhibin (mentre l'androtin è liposolubile) provoca nell'animale normale un'atrofia della prostata.

Prove a favore dell'esistenza di questa duplicità degli ormoni testicolari vennero inoltre tratte dagli autori dalla conferma di esperimenti di Martins e Rocha su ratti maschi uniti in parabiosi: se uno di questi animali viene castrato si ha nel normale un aumento del volume dei testicoli del 300-400 per cento e una chiara stimolazione della funzione testicolare che provoca a sua volta ipertrofia della prostata: questo fatto viene interpretato come dovuto a iperattività dell'ipofisi del castrato, ma se si inietta in quest'ultimo dell'estratto testicolare la sua iperattività pituitarica viene frenata e non si ritrova più ingrandimento della prostata nell'animale normale.

A sostegno di questa tesi venne anche riportato che con l'irradiazione dei testicoli eseguita in modo di farne degenerare la porzione tubulare con preservazione della funzionalità interstiziale si ha un'ipertrofia pituitarica che simula quella seguente la castrazione, mentre prostata e vescicole restano normali (Johnston).

Anche il reperto di Evan e Simpson di un'ipertrofia dell'ipofisi (con maggior contenuto in ormone gonadotropo) degli animali criptorchidi venne

portato a sostegno della duplicità di secrezione interna testicolare per il fatto che in questi stessi animali non si ha atrofia della prostata come nei castrati.

In base a tutte queste osservazioni Lower, MacCullagh e coll. hanno creduto di poter costruire un ipotetico meccanismo della regolazione fisiologica della prostata e ne hanno dedotto una teoria sulla genesi dell'ipertrofia prostatica: « Un ormone che probabilmente è elaborato dalle cellule tubulari del testicolo e che ha funzioni deprimenti sulla preipofisi (inhibin) diminuisce in quantità all'età in cui declina la funzione spermatogenetica. L'ipofisi diviene allora iperattiva e stimola le cellule interstiziali ad elaborare un eccesso di androtin che a sua volta agisce sulla prostata producendone un ingrandimento ».

Era già da tempo acquisita la nozione dell'influenza trofica delle cellule di Leydig sulla prostata: era stato ad es. dimostrato che la prostata delle cavie non diveniva ipotrofica se dalla distruzione del testicolo (per legatura delle arterie) venivano risparmiate le cellule interstiziali.

Con la teoria esposta veniva altresì chiamata in causa l'ipofisi nei rapporti fra testicolo e prostata, cosicchè il problema dell'ipertrofia prostatica veniva connesso con quello dei rapporti gonado-pituitarici. Di queste correlazioni nella formulazione della teoria riportata venivano principalmente prese in considerazione:

a) l'influenza dell'ipofisi sui testicoli già nota da tempo per i rilievi clinici nell'acromegalia, nel morbo di Froelich e nel morbo di Simmonds e per una lunga serie di risultati sperimentali da quelli di Aschner, Cushing, Biedl, Ascoli sino alle più recenti precisazioni di P. E. Smith;

b) l'influenza dei testicoli sull'ipofisi dimostrata anatomicamente dal Fichera col rilievo di un'ipertrofia dell'ipofisi con proliferazione delle cellule eosinofile dopo la castrazione e la scomparsa di tali alterazioni pituitariche con la somministrazione di un estratto testicolare.

Ricerche confermate da successivi autori (Schoeller, Junkmann, Hohlweg) anche dal punto di vista della funzionalità ipofisaria mediante il rilievo di un effettivo aumento dell'ormone gonadotropo nell'ipofisi degli animali castrati (Evans e Simpson).

In base ai loro risultati gli studiosi della clinica di Cleveland furono indotti a curare l'ipertrofia prostatica con un preparato contenente l'inhibin e da esso affermarono di aver ottenuto buoni risultati.

Vi è però da rilevare al proposito che contemporaneamente cominciò ad essere attuata da altri autori la terapia con ormoni del tipo dell'androtin che viceversa sperimentalmente provocano ipertrofia della prostata. Come vedremo anche in seguito però, i rilievi terapeutici con ormoni testicolari non possono essere portati senz'altro a favore o contro una determinata ipotesi patogenetica a causa dei molteplici dubbi che tuttora sussistono circa l'effettiva modalità della loro azione.

Nonostante questo appunto resta pertanto da rilevare che Lower e coll. hanno avuto il merito di comprovare con elementi certi l'esistenza di una dualità degli ormoni testicolari, già prospettata da diversi autori, determinando così una composizione della discussione sull'esistenza di un aumento oppure di una diminuzione della secrezione interna del testicolo nel determinismo dell'ipertrofia prostatica. Questi dati sono stati in seguito presi in larga considerazione da parecchi fra gli autori che si sono occupati dell'argomento appunto perchè servivano ottimamente a conciliare nello studio dei rapporti fra testicolo e prostata due fatti dall'aspetto contrastante: cioè lo svi-

luppo di un'atrofia della prostata nei soggetti castrati e la comparsa dell'ipertrofia nel periodo di declino dell'attività delle gonadi.

II. - Squilibrio tra ormoni di tipo maschile e di tipo femminile.

Diversi autori nel formulare le proprie teorie endocrine sull'ipertrofia prostatica sono partiti dal concetto che nel soggetto che va incontro a questa forma morbosa si sia stabilito uno squilibrio tra la produzione dell'ormone maschile e la produzione della follicolina: l'esistenza di quest'ormone anche nell'organismo maschile, messa dapprima in dubbio da qualche autore, appare attualmente confermata dalla maggioranza.

Anche nel formulare questa teoria si è posto mente anzitutto al fatto che l'ipertrofia prostatica si sviluppa verso l'età di 50-60 anni, cioè al declino dell'attività sessuale.

Uno spunto notevole di queste teorie si trova nell'ipotesi di Moszkowicz: questo autore in base allo studio degli stati intersessuali aveva prospettato che la parte caudale della ghiandola prostatica fosse di origine Wolfiana e la parte craniale di origine Mülleriana; di conseguenza, potendosi verificare un probabile aumento dell'ormone femminile all'epoca dell'indebolimento della secrezione interna del testicolo, ne poteva derivare ipertrofia delle formazioni di natura femminile che esistono a livello del primo tratto dell'uretra e degli apparati ghiandolari che ne derivano ed inoltre una contemporanea atrofia della parte di origine maschile. Questa teoria venne successivamente svolta da De Jongh, Cunéo, Zuckerman, quando parve appoggiata da una parte alle ricerche sperimentali e dall'altra a rilievi sugli affetti da ipertrofia prostatica ed in particolare ai successi da molti vantati mediante l'uso di ormoni maschili.

Passiamo rapidamente in rassegna le varie serie di elementi che vengono prospettati alla base di questa teoria:

1) *Ricerche sperimentali.* — Ricordiamo anzitutto le ricerche sperimentali perchè in genere sono state esse ad offrire lo spunto principale per la formulazione della teoria che stiamo esponendo. Mentre parecchi autori che avevano in precedenza sperimentato l'azione della follicolina sulle vescicole seminali e sulla prostata avevano rilevato che essa ne provocava rapidamente atrofia, il Lacassagne, dopo aver già fatto presente che con la somministrazione di follicolina si rilevava nei topi un ingrandimento della vescica, comunicò che dopo iniezioni settimanali di 500 U. T. di follicolina protratte sino al 5° mese si riscontrava in questi animali un'enorme ipertrofia dei lobi posteriori della prostata.

Tali ricerche sperimentali vennero confermate in seguito in più specie di mammiferi (topi, ratti, cavie, scoiattoli, cani) da De Jongh, Burrows, Kennaway, Ciulla, ecc., che misero in evidenza diversi tipi istologici di iperplasia e ipertrofia degli elementi prostatici. Un'ipertrofia delle formazioni muscolari lisce della prostata fu anche ottenuta mediante trapianti ovarici in animali castrati e fu attribuita alla follicolina prodotta da tali ovaie (Pfeiffer).

Questi studi vennero più ampiamente sviluppati da Zuckermann e coll. che riuscirono a produrre modificazioni della prostata anche nelle scimmie, che non avendo ghiandole sottomucose nell'uretra prostatica erano state considerate poco adatte per gli studi sull'ipertrofia prostatica sperimentale

(Deming, Jenkins e van Wagenen). Zuckermann e coll. ottennero principalmente:

ingrandimento generale della prostata;

crescita di tessuto fibromuscolare in ciascuna regione della prostata;

reazione intensa della loggia otricolare: con iniezioni di follicolina per un anno l'accrescimento era così marcato da spostare ed appiattire il vero tessuto ghiandolare;

relativa diminuzione nel numero delle ghiandole prostatiche dato che l'epitelio non risponde alla stimolazione estrogena ad eccezione di quello della loggia otricolare.

Oltrechè la produzione di un'ipertrofia della prostata con la follicolina le ricerche sperimentali in questo campo sono state dirette a provocare una regressione delle alterazioni prostatiche, così ottenute, mediante la somministrazione di ormoni testicolari: ciò fu possibile a gran parte degli sperimentatori (Burrows, De Jongh, Weller, Overholser e Nelson, Korenchevsky e Dennison, Zuckermann e Parkes, Rusch).

Nel raffrontare quanto è stato ottenuto sperimentalmente con l'ipertrofia prostatica occorre anzitutto tener conto che le caratteristiche istologiche delle accennate ipertrofie prostatiche da follicolina non sono le medesime che si riscontrano nell'uomo: vi sono però diversi punti di somiglianza.

2) *Dati embriologici.* — Il Lacassagne in base ai suoi reperti sperimentali si sentì addirittura autorizzato a credere che i lobi posteriori della prostata del topo possano derivare dall'estremità inferiore dei canali di Müller.

Ipotesi più diffuse sono quelle che chiamano in causa l'otricolo prostatico che è la parte quasi concordemente ammessa di origine Mülleriana.

Dati embriologici sono stati particolarmente posti in rilievo a più riprese da Cunéo. Questo autore ha sostenuto che il punto di partenza degli adenomi della prostata non è da porre nella prostata propriamente detta ma negli elementi situati al centro dell'organo, vicino all'uretra, sotto il veru montanum: egli afferma che la non perfetta analogia fra l'ipertrofia prostatica umana e la riproduzione sperimentale è dovuta alla differente topografia dell'otricolo prostatico.

Analoghe considerazioni embriologiche sono state svolte dallo Zuckermann in base ai propri esperimenti sulle scimmie. Egli ha emesso l'ipotesi che se il rudimento prostatico dei canali di Müller è un vero utero maschile deve presentare iperplasia ghiandolare eccessiva sotto l'influenza della stimolazione estrogena prolungata: una tale ipertrofia disorganizzata dell'epitelio, presentandosi in mezzo a uno stroma fibro-muscolare molto sensibile alla stimolazione estrogena dovrebbe produrre una reazione nel lobo medio (lobo prespermatico o loggia otricolare) non distinguibile dall'ipertrofia prostatica benigna dell'uomo da ingrandimento fibroadenomatoso. L'autore ritiene che nel cane la prostata si accresca sino a grandezza patologica seguendo la stimolazione estrogena naturale.

La genesi dell'ipertrofia prostatica dall'otricolo è però negata da diversi altri autori specialmente dai sostenitori della derivazione dalle ghiandole periuretrali (Marion).

Il Moszkowicz che, come si è detto, aveva già in precedenza largamente studiato le regioni del tratto urogenitale di origine bisessuale, dopo l'esame delle nuove acquisizioni sperimentali sull'azione della follicolina sulla pro-

stata, ritorna a soffermarsi sull'importanza delle ghiandole craniali preejaculatrici come punto di partenza dell'ipertrofia prostatica, prospettando che specialmente su di esse si faccia risentire l'influsso dell'ormone femminile, nel mentre che la parte propriamente maschile della prostata andrebbe incontro ad atrofia.

3) *Produzione di follicolina negli affetti da ipertrofia prostatica.* — Sostanze ad azione estrogena erano già da tempo state riscontrate anche nei maschi: in particolare era stata rilevata una maggior quantità di follicolina nei soggetti colpiti da qualche lesione dell'apparato genitale.

Nello studio della patogenesi dell'ipertrofia prostatica è stata particolarmente posta attenzione allo squilibrio fra la produzione di ormoni di tipo maschile e quella di follicolina.

Si è prospettata l'eventualità che la follicolina non sia aumentata in linea assoluta ma che la sua presenza venga maggiormente risentita per il mancato controbilanciamento da parte degli ormoni maschili. Un rilievo certo pare infatti quello della diminuita quantità di ormone maschile nelle urine dei vecchi prostatici (De Jongh, Gay, Champy) analogamente del resto a quanto avviene nei vecchi normali (Lower, Bühler). L'ipotesi che si tratti di un semplice aumento relativo della follicolina è in diretto rapporto col fatto che se da una parte, nei prostatici, alcuni autori hanno riscontrato follicolinuria in quantità superiore alla norma (Valerio: 200-300 U. T. di follicolina per litro di orina in 35 prostatici) altri non hanno posto in evidenza aumenti di essa (Owen e Cutler) ed infine Champy, Heitz-Boyer e Coujard in 5 su 10 prostatici han constatato che si aveva diminuzione della follicolinuria ed Hamilton, Deming e Allen ebbero risultati negativi nella ricerca di sostanze estrogene nelle urine di 12 prostatici. Rusch e Kundert che hanno esaminato in 16 prostatici sia l'eliminazione urinaria di ormoni estrogeni che quella di ormoni maschili hanno osservato un aumento del rapporto fra questi due tipi di ormoni per diminuzione delle sostanze androgene senza però aumento della follicolina.

4) *Effetti terapeutici degli ormoni sessuali maschili.* — I benefici effetti che parecchi autori a cominciare da van Cappellen affermarono di aver riscontrato nei prostatici sottoposti a trattamento con ormoni testicolari vennero da molti attribuiti non alla riparazione di uno stato di carenza ma al ristabilito equilibrio fra ormoni maschili ed ormoni femminili: anche questo quindi venne considerato un elemento militante a favore della genesi follicolinica dell'ipertrofia prostatica.

A questo proposito vi è subito da rilevare che l'eventuale effetto terapeutico degli ormoni maschili nell'ipertrofia prostatica da molti autori non viene ormai più interpretato come un'effettiva azione sull'adenoma ma soltanto come un'azione sulle alterazioni ad esso dovute e ad esso concomitanti: vi è così chi poggiando su dati sperimentali lo interpreta come un rilasciamento dello sfintere muscolare periuretrale dovuto alla formazione di una particolare zona di edema intorno all'uretra (Champy, Heitz-Boyer e Coujard) chi lo interpreta come un miglioramento dello stato generale estrinsecantesi anche sull'apparato genitale, chi lo mette in conto a un miglioramento del tono della muscolatura vescicale (Mingazzini), ecc. Non è qui il caso di dilungarci ulteriormente sulla questione dell'efficacia terapeutica degli ormoni maschili nell'ipertrofia prostatica, sulla quale recentemente è

stato ampiamente trattato (Oberholtzer), dato anche che da diversi autori è posta in dubbio, specialmente per la nota acquisizione che nel corso dell'ipertrofia prostatica si hanno con frequenza remissioni spontanee della sintomatologia. È quindi almeno prematura volerla addirittura attribuire a un'azione di contrasto su di un ipotetico aumento della follicolina.

Vi sono anzi numerosi autori che riferiscono di aver tratto un vantaggio nell'ipertrofia prostatica dalla somministrazione di follicolina in associazione con ormoni maschili (seguendo il concetto di Freund del potenziamento degli ormoni maschili per opera degli estrogeni) oppure anche di sola follicolina.

Appunto in considerazione di alcuni fra gli elementi a cui abbiamo sin qui accennato nei confronti della follicolina e in special modo di questo effetto terapeutico nell'ipertrofia prostatica, il Wugmeister ha prospettato una nuova teoria sui rapporti tra ormoni femminili ed ipertrofia prostatica con la quale viene chiamata più direttamente in causa l'ipofisi, in relazione a quanto è attualmente noto circa l'influenza delle sostanze estrogene sulla preipofisi. Secondo quest'autore lo squilibrio fra ormone maschile e follicolina sarebbe di tipo opposto a quello di cui si è or ora accennato: invece che di una femminilizzazione dell'organismo l'ipertrofia prostatica sarebbe l'espressione di un'ipervirilizzazione.

Il Wugmeister pensa che le cellule devolute alla secrezione della follicolina, essendo della stessa origine embriologica nell'uomo e nella donna, hanno lo stesso ciclo di attività fisiologica e alla stessa epoca nei due sessi (40-50 anni) esse cessano di funzionare. L'ipofisi non essendo più inibita dalla follicolina produce una grande quantità di gonadostimolina: il testicolo resta poco influenzato mentre gli organi accessori vengono stimolati. Se questo stadio iperprolanico è breve l'adenoma si sviluppa poco e non provoca disturbi; se dura a lungo (come nella menopausa) si ha una voluminosa ipertrofia prostatica; quando l'ipertrofia è sviluppata intervengono altri fattori: congestione, stasi sanguigna, arteriosclerosi, infiammazione, ecc.

A questa ipotesi è stato principalmente obbiettato (Foà) che il primo effetto di una iperfunzione ipofisaria sarebbe quello di rimettere in pristino la funzione del testicolo, e soprattutto che nel castrato, ove l'iperattività della ipofisi è accertata, non si ha mai iperplasia della prostata ma anzi sempre grave ipoplasia.

III. - Ambedue i tipi di perturbazione ormonica, che formano la base fondamentale delle teorie precedentemente esposte concorrono nel determinare l'ipertrofia prostatica.

Riferiamo una di queste teorie eclettiche secondo il modo con cui è stata esposta dal Niehans: esposizione che non differisce quasi affatto da quella di altri autori successivi (Recknagel, ecc.).

Nel formulare questa teoria gli autori si basano anzitutto su quanto abbiamo riferito esponendo le ricerche e le ipotesi di Lower, Mc Cullagh e coll., richiamandosi inoltre a quello che avviene normalmente durante il ciclo sessuale del tritone: diminuzione del volume della prostata nel periodo di maggiore attività sessuale ed aumento di volume nei periodi di quiescenza di questa attività. Nella vecchiaia diminuisce progressivamente la secrezione delle cellule di Sertoli che normalmente impedisce lo sviluppo della prostata ed è in grado di provocarne la regressione. La diminuita secrezione delle cel-

lule di Sertoli libera l'ipofisi anteriore da un freno inibitore: viene allora prodotta una maggiore quantità di ormone gonadotropo (prolan B) il quale provoca un'iperattività delle cellule di Leydig che a loro volta stimolano la prostata ad ipertrofizzarsi. Accanto a questa perturbazione dell'azione degli ormoni maschili, a far ipertrofizzare la prostata contribuirebbe la follicolina. Questa sostanza verrebbe prodotta dalle cellule *F* di Steinach del testicolo quando il parenchima di quest'organo subisce qualche lesione ed inoltre in alcuni periodi della vita: sviluppo intrauterino, pubertà ed età critica. Appunto con l'aumento della secrezione della follicolina in quest'ultimo periodo vengono messe in rapporto parte delle alterazioni ipertrofiche della prostata.

*
* *

Ipofisi e prostata

All'esame di tutte queste teorie noi vediamo come sia stato molte volte invocato l'intervento dell'ipofisi per mezzo degli ormoni gonadotropi. Abbiamo perciò ritenuto degno d'interesse prendere in esame questo prospettato intervento dell'ipofisi. Nell'intraprendere le nostre ricerche, pur essendo stati indotti principalmente dal fatto che in quasi tutte le anzidette teorie l'ipofisi è stata chiamata in campo, non abbiamo trascurato la prospettata ipotesi che la prostata svolga una propria azione endocrina, e nonostante che non vi siano dati indiscutibilmente probativi per affermarla, sono stati e vengono tuttora posti in luce molteplici elementi che depongono a favore di essa: in riferimento quindi al grande sviluppo degli studi correlazionistici tra ipofisi e tutte le altre ghiandole a secrezione interna abbiamo pensato che un'indagine del genere poteva suscitare un certo interesse anche dal punto di vista delle correlazioni ipofiso-prostatiche.

Abbiamo precedentemente esposto i punti essenziali delle teorie che mirano a coinvolgere l'ipofisi anteriore nella patogenesi dell'ipertrofia prostatica: prendiamo ora in più dettagliato esame quanto già si conosceva circa i rapporti tra ipofisi anteriore ed ipertrofia prostatica interponendo anche cenni sulle più recenti acquisizioni rese note dalla letteratura allorchè le nostre ricerche erano già in corso di avanzata esecuzione oppure ultimate (1).

Ci riferiamo qui solamente a quelli che sono gli elementi principali deponenti a favore di un rapporto tra l'ipofisi anteriore e l'ipertrofia prostatica.

Ricerche sperimentali. — Non è il caso di soffermarci su quanto fa parte del quadro dell'azione generica della preipofisi sull'apparato genitale. Sin dalle prime ricerche sui risultati dell'ipofisectomia si è visto che una delle conseguenze dell'operazione era l'arresto di sviluppo della prostata: ciò fu sempre confermato in seguito. Successivamente venne dimostrato che l'impianto di lobi anteriori di ipofisi in maschi impuberi provoca un maggior sviluppo della prostata se l'animale è normale e una ripresa dello sviluppo della ghiandola nell'animale castrato (Smith, Engle): questi ultimi effetti venivano attribuiti all'aumento della secrezione interna testicolare.

Ricerche sperimentali sono state eseguite anche mediante gli ormoni gonadotropi dell'ipofisi. È stata riscontrata ipertrofia della prostata dopo som-

(1) Una prima comunicazione sulla *Ricerca dell'ormone gonadotropo anteipofisario nel sangue dei prostatici* è stata da noi presentata al Congresso della Società Italiana di Urologia del 24-25 ottobre 1938.

ministrazione di tali ormoni in vari animali da esperimento: nelle scimmie (Aberle e Jenkins), nei cani (Koch) e nei ratti (Powel, Bühler) e in questi ultimi anche mediante ormone tireotropo (Bühler). Più volte però i caratteri istologici di queste modificazioni, che per verificarsi richiedono l'integrità del testicolo, si differenziano da quelli dell'ipertrofia prostatica umana anche in misura notevole, come del resto già ricordammo per le ipertrofie da follicolina.

Fra i dati sperimentali merita un particolare rilievo la ricerca di Koch in 22 vecchi cani affetti da ipertrofia prostatica: egli trovò 1000 U. T. di ormone gonadotropo anteipofisario per litro di orina.

Ipertrofia prostatica dell'uomo. — Riferiamo i rilievi concernenti i punti seguenti delle correlazioni fra ipofisi anteriore ed ipertrofia prostatica:

1) *Modificazioni della preipofisi nell'ipertrofia prostatica.* — Sono rari gli studi diretti a porre in luce le perturbazioni della struttura istologica della preipofisi nell'ipertrofia prostatica ed in genere non sono stati particolarmente curati in passato. Recentemente in seguito all'emissione di nuove ipotesi endocrine sulla genesi dell'ipertrofia prostatica tali ricerche sono state riprese.

Mentre solitamente nella preipofisi dei vecchi si riscontra un aumento relativo delle cellule basofile, il Wugmeister esaminando le ipofisi di 8 prostatrici, morti tra i 49 e i 72 anni a brevissima distanza dall'operazione di Freyer, riscontrò un aumento notevole delle cellule eosinofile che in alcuni preparati formavano ammassi talmente compatti da ricordare gli adenomi eosinofili e a volte penetravano nel loro posteriore; l'A. rilevò inoltre vescicole ilari ripiene di colloide quasi sempre acidofilo. Il Wugmeister, in contrapposto mise in rilievo che in un soggetto morto per carcinoma primitivo della prostata si rinveniva un aumento delle cellule basofile. L'autore, accordandosi all'opinione di coloro che attribuiscono alle cellule eosinofile la secrezione di prolan B, e basandosi sul fatto che questo è stato ascritto dal Marañon al gruppo degli ormoni virilizzanti riportò i reperti anzidetti a sostegno della sua tesi patogenetica dell'ipertrofia prostatica che abbiamo precedentemente esposta.

Jones ha esaminato le ipofisi di 168 soggetti morti in varie età per cause diverse e non affetti da malattie ipofisarie: di questi soggetti 51 avevano ipertrofia della prostata, 7 atrofia e i rimanenti prostate di volume normale. Come termine di paragone rispetto alla norma anche questo Autore, come già Wugmeister si è avvalso dei dati forniti al riguardo da Rasmussen. Dopo aver sottolineato che ampie variazioni della struttura microscopica dall'ipofisi normale possono essere osservate in ciascuna età, Jones ha posto in rilievo che nelle ipofisi normali nè un aumento o una diminuzione nel numero medio normale di ciascuna delle cellule del lobo anteriore, nè le variazioni del grado di sviluppo degli acini della pars intermedia oppure del grado di infiltrazione delle cellule basofile nella pars nervosa trovano corrispondenza con variazioni nel volume o nella struttura microscopica della prostata.

2) *Modificazioni della prostata nelle affezioni dell'ipofisi.* — Nel delineare il quadro delle malattie ipofisarie abitualmente gli autori non si soffermano ad accennare al comportamento della prostata dato che questa ghiandola non presenta solitamente caratteristiche patologiche degne di ri-

lievo nel corso di tali affezioni, se si eccettua naturalmente la tendenza all'atrofia che si ha nelle forme ipopituitariche.

In una seconda parte (pubblicata in questi giorni) del suo studio sulle correlazioni anatomopatologiche fra ipofisi e prostata, Jones prende in considerazione non solo le prostate dei soggetti che presentavano affezioni ipofisarie definite ma anche quelle in cui le formazioni adenomatose pituitariche erano soltanto un reperto di autopsia che, seguendo Costello, chiama *adenomi subclinici*. In queste particolari forme di cui ha esaminato 102 casi con complessivi 118 adenomi l'autore ha riscontrato una più alta frequenza di ingrandimento e un più grande volume medio della prostata che nei soggetti coll'ipofisi istologicamente normale. Jones avverte però che nessun particolare tipo istologico di adenoma appariva con maggior frequenza in rapporto a un ingrandimento prostatico. In 33 casi che presentavano vere affezioni dell'ipofisi l'autore ha riscontrato ingrandimento della prostata in due soltanto (entrambi con adenoma cromofobo) mentre non ha rilevato modificazioni della prostata in 7 casi di acromegalia associata ad adenomi acidofili ed ha infine osservato atrofia in 4 casi: quest'ultimo reperto lo ebbe specialmente negli adamantinomi comprimenti l'ipofisi.

3) *Ormoni gonadotropi anteipofisari nei soggetti prostatici.* — Alcuni ricercatori si sono occupati di vedere se negli affetti da ipertrofia della prostata gli ormoni gonadotropi dell'ipofisi anteriore si trovano in quantità superiore alla norma ed hanno a questo scopo diretto la loro attenzione alla ricerca degli ormoni gonadotropi nelle urine di tali ammalati.

Osterreicher aveva rilevato che nel 20% degli uomini fra i 50 e i 91 anni si ha una maggior eliminazione di ormone gonadotropo anteipofisario; successivamente questo reperto venne confermato da diversi autori (Hamburger, Kukos, Zondek, ecc.). Contemporaneamente fu riscontrato che negli uomini giovani un aumento della prolanuria è riscontrabile in casi di castrazione o di gravi lesioni delle gonadi (Zondek, Österreicher, Wallis).

Givanovic e Gostimirovic attuarono queste ricerche in 12 prostatici: riuscirono a dimostrare una aumentata eliminazione di prolan e in una occasione di prolan B. Gli autori dopo aver posto in rilievo che nell'uomo normale anche in vecchiaia mancherebbe questa eliminazione di prolan, si sono mostrati propensi a ritenere questo reperto come un segno dell'insufficienza delle gonadi dei prostatici.

Wallis in 16 prostatici su 20, di età dai 51 agli 81 anni, ha trovato un aumento della prolanuria con valori variabili da 100 a 300 U. T. per litro di urina ed in qualche caso raggiungente le 800 ed anche le 1000 U. T.

4) *Effetti sulla prostata dell'uomo della somministrazione di ormoni gonadotropi preipofisari.* — Crediamo utile aggiungere anche un breve cenno su questo punto. La somministrazione di ormoni gonadotropi ipofisari estratti dalle urine di gravida trova la sua indicazione in affezioni dell'età giovanile in cui è abitualmente scarsa la tendenza della prostata ad ipertrofizzarsi. In alcuni casi però (Thompson ed Heckel, Powell) sono stati constatati ingrossamenti della prostata in seguito a somministrazione prolungata di ormoni gonadotropi. Nel caso di Powell venne eseguito anche l'esame cistoscopico che pose in evidenza un aspetto simile a quello degli ipertrofici prostatici di età avanzata; in questo stesso caso dopo la sospensione del trattamento con gonadostimoline e qualche mese di somministrazione di un preparato di te-

sticolo di toro in associazione a cure locali l'ipertrofia prostatica regredì notevolmente.

In questo gruppo di ricerche (i cui risultati sono stati in gran parte pubblicati nel corso di questi ultimi mesi) si inquadrano le indagini che abbiamo eseguito sul sangue degli affetti da ipertrofia prostatica per accertare la presenza di ormoni gonadotropi preipofisari, al fine principale di trarne deduzioni sulla possibile influenza patogenetica dell'ipofisi anteriore sulla ipertrofia prostatica dell'uomo.

La ricerca degli ormoni gonadotropi nel sangue ha avuto inizio con Aschheim e Zondek che li riscontrarono in vari stadi della vita e in numerose affezioni dell'apparato genitale femminile. Nell'uomo tali ricerche sono state eseguite da Zondek e Grunsfeld in carcinomatosi come termine di confronto con le donne colpite dalla medesima affezione ed hanno avuto esito negativo.

Nei soggetti castrati, in base a esperimenti su animali, si ammette che l'ormone gonadotropo circoli in quantità superiore alla norma.

Un particolare interesse assumeva quindi la ricerca delle gonadostimoline nel sangue dei prostatici allo scopo di verificare se esse vi si trovano effettivamente in aumento come dovrebbe accadere in base all'ipotesi di una iperincreazione ipofisaria causata da una deficienza parziale della secrezione interna del testicolo oppure se la quantità di tali ormoni fosse normale o diminuita, come dovrebbe succedere se nell'ipertrofia prostatica un ruolo preponderante venisse giuocato dall'aumento della follicolina, che, come è noto da molteplici esperimenti, ha la proprietà di inibire l'iperincreazione ipofisaria gonadotropa.

Le nostre ricerche si sono svolte su soggetti affetti da ipertrofia prostatica e presentanti età comprese fra i 60 e gli 80 anni. Tutti questi ammalati erano stàti colpiti già da tempo da disturbi imputabili all'ipertrofia prostatica e si trovavano per lo più degenti in reparti chirurgici per le cure specialistiche del caso oppure in attesa di intervento operativo. Nessuno di questi ammalati presentava segni clinici di compromissione ipofisaria da far presumere che a un'affezione della ghiandola fosse dovuta l'eventuale positività della ricerca degli ormoni gonadotropi nel sangue.

Per porre in evidenza la presenza di gonadostimoline ipofisarie nel sangue ci siamo serviti del siero di sangue e abbiamo adottato il metodo di Aschheim e Zondek attenendoci a quanto è esposto nel trattato di Antognetti e Geriola. Abbiamo disintossicato previamente il siero agitandolo in un imbuto separatore con un volume triplo di etere per la durata di qualche minuto e ripetendo la manovra con nuovo etere per altre due volte. Con ciò abbiamo liberato completamente il siero del suo contenuto in ormone follicolare. Ciò è necessario fare sempre quando si ricercano gli ormoni gonadotropi nel sangue, ma rivestiva un particolare interesse nei nostri esperimenti appunto per il fatto che ad un aumento della follicolina è stata da diversi autori attribuita l'insorgenza dell'ipertrofia della prostata. Era quindi così possibile escludere che le eventuali reazioni riscontrate negli animali da esperimento fossero dovute ad un'iperfollicolinemia.

Come animale da esperimento abbiamo scelto le rattine per la possibilità di iniettare una maggiore quantità di siero che nelle topine. Se avessimo usato le topine, data la piccola mole di questi animali ancora impuberi (6-8 gr.) avremmo dovuto limitarci a iniettare pochissimi cc. di siero i quali con tutta verosimiglianza non avrebbero potuto arrivare a contenere un'unità topo di prolan. Nella nostra scelta necessariamente prescindevamo dal prendere

in considerazione che siccome gran parte degli autori attribuiscono al prolan B l'azione sulla prostata, l'animale di elezione avrebbe forse dovuto essere la topina la quale sembrerebbe relativamente più sensibile della rattina all'azione della gonadostimolina B. Si tratta di differenze di lieve entità e d'altra parte noi cercavamo precipuamente l'esistenza o meno di un segno generico di iperincrezione gonadotropa ipofisaria nel sangue, per cui non potevamo tralasciare di tener presente che per quanto riguarda la gonadostimolina A la quantità di essa necessaria per provocare la reazione di Aschheim Zondek nella rattina è appena 1/5 di quella che occorre nella topina. Tutto ciò ben inteso senza voler entrare in merito alla discussione fra sostenitori dell'ipotesi dualista e quelli dell'ipotesi unicista sulle gonadostimoline.

Per quanto riguarda la mole degli animali prescelti, analogamente a Reiprich, Antognetti e Geriola abbiamo usufruito di rattine impuberi del peso di 40-50 gr.: in animali di questo peso (essendo l'età inferiore al 75. giorno) paiono esclusi errori d'interpretazione dato che l'immaturità sessuale perdura sino al raggiungimento di un peso di 60-70 gr. (Bourg); inoltre è possibile fare ad essi sopportare l'iniezione di maggiori quantità di liquido che nelle rattine di 4-5 settimane di vita e di peso non superiore ai 30 gr., consigliate dagli iniziatori di questo tipo di ricerche.

La quantità di siero di sangue iniettato in ciascuna rattina era in genere di 30 cc.; in diversi casi di 22-28 cc. soltanto. Col siero di ogni determinato soggetto non ci è stato possibile praticare il saggio che su di una sola rattina dato che la quantità di sangue occorrente per una prova era già di per sè piuttosto elevata.

Il siero veniva iniettato per via sottocutanea frazionatamente in 6 volte nella quantità di 4-5 cc. per volta nello spazio di 48-60 ore. A distanza di 24-36 ore dall'ultima iniezione veniva praticato l'esame dello striscio vaginale per verificare il tipo di secrezione e l'autopsia per constatare la reazione delle ovaie.

All'esame dei protocolli dei nostri esperimenti riscontriamo che su 28 casi di ipertrofia prostatica studiati abbiamo complessivamente ottenuti i seguenti risultati:

3 casi di reazione I di Aschheim Zondek nettamente *positiva;*

3 casi di reazione I *positiva* ma meno nettamente;

1 caso di reazione III di Aschheim Zondek *positiva;*

21 casi *negativi*: fra questi però vi erano 7 casi (2, 7, 10, 14, 21, 23, 23) in cui si notava qualche follicolo in stadio abbastanza evoluto di maturazione, ma con follicoli maturi e con negatività dell'esame dello striscio vaginale.

Non abbiamo riscontrato alcun particolare rapporto fra l'eventuale positività della reazione e l'età del soggetto e neppure una relazione con la presumibile durata della malattia.

Così pure non ci è stato possibile mettere in evidenza un rapporto fra la quantità di siero iniettato e l'entità della risposta: vero è che le differenze fra i quantitativi di siero iniettati erano minime.

Nella tabella abbiamo ritenuto opportuno riportare, non avendo rinvenuto alcun minimo accenno a reazione ovarica anche i due casi in cui non ci è stato possibile attendere le usuali 24-36 ore dall'ultima iniezione essendo l'animale morto poche ore dopo di questa.

CASO N.	Età	cc. siero	gr. peso rattine	RISULTATI: Reazione delle ovaie	Esame striscio vaginale	Reaz. di Ascheim Zondek
1	67	30	44	A destra 2 grossi follicoli maturi, a sinistra numerosi follicoli in progredito stadio di maturazione.	Proestro	Tipo I (lieve)
2	63	30	48	In entrambe le ovaie diversi follicoli abbastanza evoluti; assenza di follicoli maturi.	neg.	—
3	72	28	50	Assente . . . . , ,	neg.	—
4	75	32	46	Numerosi follicoli in progredito stadio di maturazione da ambedue i lati.	Proestro	Tipo I (lieve)
5	66	26	44	Assente . . . . , ,	neg.	—
6	71	30	50	Assente . . . . , ,	neg.	—
7	69	28	46	Follicoli abbastanza evoluti ma non maturi . .	neg.	—
8	78	28	48	Assente . . . . , ,	neg.	—
9	72	30	50	Assente . . . . , ,	neg.	—
10	62	30	46	Un follicolo in avanzato stadio di maturazione, qualche follicolo modestamente ingrandito.	neg.	—
11	68	30	45	Follicoli in stadio di maturazione	Estro	Tipo I
12	57	26	50	Assente . . . . , ,	neg.	—
13	66	25	46	Assente . . . . , ,	neg.	—
14	64	26	50	Follicoli in discreta fase di maturazione . . .	neg.	—
15	68	24	46	Follicoli in stadio di maturazione	Estro	Tipo I
16	63	30	50	Assente . . . . , ,	neg.	—
17	67	27	40	Assente . . . . , ,	neg.	—
18	71	24	38	(ratt. morta poco dopo l'ultima iniezione) - Assente.	neg.	(—)
19	70	26	40	Qualche follicolo maturo da ambo i lati, luteinizzazione di diversi altri follicoli.	—	Tipo III
20	68	30	37	(ratt. morta dopo l'ultima iniezione) - Assente.	neg.	(—)
21	79	27	44	Qualche follicolo abbastanza evoluto	neg.	—
22	75	25	45	Qualche follicolo in modesto grado di maturazione.	neg.	—
23	80	26	48	Parecchi follicoli in grado discretamente avanzato di maturazione.	neg.	—
24	66	22	45	Follicoli in stadio di maturazione	Estro	Tipo I
25	71	30	50	Assente . . . . ,	neg.	—
26	78	26	46	Assente . . . . ,	neg.	—
27	76	27	45	Follicoli in avanzato grado di maturazione bilateralmente	Proestro	Tipo I (lieve)
28	65	28	48	Assente . . . . ,	neg.	—

*
* *

Nella valutazione dei risultati rileviamo anzitutto che sebbene una reazione positiva sia stata ottenuta in una percentuale relativamente scarsa di soggetti, essa riveste tuttavia un'importanza notevole dato che nell'uomo normale l'Aschheim-Zondek è negativa. Accenniamo appena al fatto che anche la presenza di diversi follicoli abbastanza evoluti in 7 dei casi negativi, potrebbe anche essere interpretabile come un indice della presenza nel siero iniettato di ormone gonadotropo in quantità non ancora sufficiente a dare la tipica reazione. Crediamo quindi di essere autorizzati ad ammettere che la positività riscontrata sia l'effettiva espressione di un aumento della secrezione gonadotropa dell'ipofisi anteriore in un certo numero di ammalati di ipertrofia prostatica.

Il primo problema che ci si pone innanzi è quello relativo al tipo di reazione di Ascheim-Zondek osservata. Su 7 casi in cui abbiamo ottenuto positività della prova, ivi compresi anche quelli in cui la reazione dei genitali della rattina era un poco attenuata, in 6 l'Aschheim-Zondek era di tipo I e in uno solo di tipo III. Il tipo di reazione da noi più frequentemente riscontrata sembra in rapporto con l'introduzione in animali impuberi di prolan A, mentre il tipo III col prolan B e il tipo II con gonadostimoline sia A che B.

Orbene quando gli autori parlano di rapporti tra iperincreazione gonadotropa ipofisaria ed ipertrofia prostatica si riferiscono in genere ad un aumento del prolan B il quale avrebbe appunto un'azione stimolante sulle cellule interstiziali (Zondek, Lipschütz e Kallas) che a loro volta influirebbero sulla prostata. Invece il prolan A avrebbe un'azione stimolante sulle cellule di Sertoli che colla loro secrezione interna farebbero invece regredire la ghiandola prostatica, come è stato dimostrato fin dalle esperienze di Ancel e Bouin, i quali riuscirono a distruggere tutti gli elementi cellulari del testicolo preservando le sole cellule di Sertoli. A questo proposito anzi vi è chi accenna alla possibilità, tuttora allo stadio di elaborazione teorica, di un'eventuale benefica influenza terapeutica della sommministrazione di ormoni gonadotropi di tipo A nell'ipertrofia prostatica (Oberholtzer): sinora gli ormoni ipofisari nell'ipertrofia prostatica sono stati somministrati in associazione con ormoni testicolari (Tischler, Wöhling).

Rileviamo quindi innanzi tutto questa sconcordanza fra i risultati ottenuti e quanto invece supponevamo di riscontrare in base a ciò che è noto dalla letteratura circa i rapporti tra ipofisi ed ipertrofia della prostata, secondo cui si sarebbe dovuto riscontrare un aumento del prolan B. Vero è che quanto abbiamo sopra ricordato circa i rapporti tra i vari tipi di reazione e le differenti gonadostimoline non è da tutti accettato e vi sono alcuni autori, quelli che ammettono l'ipotesi unicista di Biedl sugli ormoni gonadotropi ipofisari, che affermano trattarsi soltanto di differenze nella quantità di sostanza gonadotropa iniettata e non nella qualità. Allo stato attuale delle nostre conoscenze sembra invece più fondata l'ipotesi dualista per primo comprovata dallo stesso Aschheim; vi sono anzi elementi che militano a favore di un terzo ormone gonadotropo anteipofisario attivante gli altri.

Coll'accedere quindi alle ipotesi dualiste dobbiamo ammettere che la iperincreazione ipofisaria rilevata nel 25 % dei prostatici esaminati, e della quale la presenza di prolan nel sangue sarebbe l'indice, qualitativamente non è di solito la medesima alla quale si attribuisce un'azione ipertrofizzante sulla prostata attraverso le cellule di Leydig. Il nostro reperto quindi non

rivestirebbe un particolare valore dal punto di vista della patogenesi dell'ipertrofia prostatica se esaminato alla luce delle principali teorie che indicano l'intervento dell'ipofisi.

A questo punto è necessario però rilevare che fra i 12 prostatici in cui Givanovic e Gostimirovic avevano osservato prolanuria soltanto in un caso si trattava di prolan B e e negli altri 11 di prolan A. Il Wallis d'altronde non accenna se nei suoi casi la reazione fosse positiva per il prolan A o per il B, ed è quindi presumibile che si trattasse di gonadostimoline tipo A, dato che la notevole rarità della constatazione di prolan B nelle urine fa sì che quando un autore riesce a porlo in evidenza ne riferisce espressamente.

Nella questione dell'intervento del prolan B nella patogenesi dell'ipertrofia non possono attualmente esserci forniti utili elementi, da servire di valutazione, dagli studi sul comportamento delle ipofisi dei prostatici (Wugmeister, Jones) e d'altra parte, se allo stato attuale delle ricerche sembra che fra le varie specie di cellule preipofisarie, le basofile siano le probabili produttrici degli ormoni gonadotropi in genere, è invece prematuro voler attribuire a un determinato tipo di cellula una delle due particolari forme di prolan.

Un altro anello di quella che, secondo alcune delle ricordate ipotesi (Lower, Niehans, ecc.), sarebbe la catena delle correlazioni fra ipofisi ed ipertrofia prostatica è costituito dalle cellule di Leydig che dovrebbero presentare eventuali segni di aumentata attività: anche i dati che abbiamo su questi elementi cellulari presentano punti di contrasto con le anzidette teorie. Già Aresu aveva riscontrato che le cellule di Leydig non dimostrano segno di aumentata attività rispetto a quelle dei vecchi non prostatici. Un successivo studio di Van Buren Teen condotto su una notevole quantità di soggetti ha permesso di porre in evidenza che le cellule di Leydig, dopo aver raggiunto il loro maggior sviluppo numerico fra i 10 e i 19 anni diminuiscono progressivamente con l'avanzare dell'età in modo parallelo nei soggetti con prostate ipertrofiche e con prostate normali; anzi dopo i 69 anni la loro diminuzione appare maggiormente accentuata nei soggetti con prostata ipertrofica; l'autore rilevò altresì che tumori delle cellule interstiziali del testicolo possono essere associati con prostate di volume normale o subnormale. Citiamo questi fatti di indole puramente istologica, pur non dimenticando che in genere lo studio citologico mette solo incompletamente in luce le modificazioni delle ghiandole endocrine, dato che mancano per quanto concerne l'uomo elementi di indole funzionale direttamente probativi per un aumento della secrezione interna delle cellule di Leydig negli affetti da ipertrofia prostatica. Non si deve dimenticare infine che vi è tuttora chi mette in dubbio le effettive proprietà endocrine delle cellule interstiziali del testicolo (Walker, Wiggers).

I nostri reperti vengono quindi a presentare qualche elemento di concordanza con quelli ricavati dalle ricerche degli ormoni gonadotropi nelle urine degli affetti da ipertrofia della prostata. Anche coloro che hanno cercato di porre in evidenza in questi malati, anche dal punto di vista anatomopatologico, ciò che derivava preponderantemente da deduzioni tratte dallo esperimento fisiologico, hanno ottenuto come noi dei risultati in disaccordo con le teorie che in base a simili deduzioni erano state formulate.

Constatato quindi che i reperti da noi riscontrati non concordano con le teorie endocrine sull'interferenza dell'ipofisi nella patogenesi dell'ipertrofia prostatica, è opportuno tuttavia chiederci se essi possono conservare egual-

mente qualche importanza dal punto di vista patogenetico. A voler sempre prescindere da quei casi in cui nonostante che il reperto fosse da considerare negativo si notavano tuttavia diversi follicoli in via di maturazione, rimane una discreta percentuale di casi di ipertrofia prostatica in cui si è osservata un'iperprolanemia, espressione di un'alterata secrezione gonadotropa dell'ipofisi anteriore.

Se teniamo quindi conto delle differenze tra l'una forma e l'altra di ipertrofia prostatica che non si riducono alla sola diversità di struttura anatomopatologica ma che coinvolgono anche diversità di carattere funzionale, come è dimostrato fra l'altro dall'ineguale sensibilità di fronte ai trattamenti terapeutici ormonali (Laroche), risulta logico supporre che in qualche particolare forma di ipertrofia prostatica si possano riscontrare alterazioni endocrinologiche che non si rinvengono invece in altri casi. Non appare poi infondato prospettare che eventuali segni di alterato equilibrio endocrino riscontrato in qualche caso possano essere in rapporto patogenetico con la forma di ipertrofia prostatica che si è sviluppata nel caso stesso. Come si è già detto le teorie endocrine sull'ipertrofia prostatica hanno presentato in epoca recente un orientamento di carattere eclettico; ancor più recentemente poi è stata sottolineata la possibilità di diverse patogenesi endocrine tra i vari tipi di ipertrofia prostatica (Boyd e Berry).

Non si può quindi escludere la possibilità che un'ipersecrezione di ormone gonadotropo preipofisario di tipo A possa contribuire in qualche caso al determinismo dell'ipertrofia prostatica eventualmente per un'azione diretta sulla ghiandola. Questo crediamo che si possa prospettare anche alla luce delle più recenti indagini condotte sull'ipofisi anteriore, che hanno messo in evidenza le molteplici influenze di questa ghiandola sull'attività e sul trofismo di tutte le altre ghiandole endocrine: nonostante che la qualità di ghiandola a secrezione interna venga tuttora contestata alla prostata è da tener conto anche di una simile possibilità direttamente correlazionistica. Oltre quanto abbiamo già ricordato sul comportamento delle cellule di Leydig nell'ipertrofia prostatica è opportuno infatti tener presente che non sempre è necessaria la presenza del testicolo per l'insorgenza dell'affezione (Moses, Lumpert, ecc.) e che è ampiamente documentata la possibilità di un'ulteriore sviluppo dell'ipertrofia anche dopo castrazione (Deming, Jenkins e van Wagenen), per cui si può ammettere che in qualche caso l'intervento diretto del testicolo non sia necessario come intermediario fra un fattore endocrino ad azione ipertrofizzante sulla prostata, come potrebbe essere l'ipofisi e la prostata stessa.

L'ipotesi che stiamo prospettando esigerebbe ulteriori indagini dirette ad es. ad accertare nei soggetti che presentano tali segni di iperattività gonadotropa preipofisaria l'effetto della somministrazione di estratti ormonici testicolari sulle caratteristiche istologiche delle prostate (che, come ha osservato Bolend, sono con tali mezzi modificabili) e sul contenuto di prolan nel sangue. In modo particolare sarebbe poi necessario un confronto anatomopatologico fra le prostate di tali soggetti e quelle di coloro che non presentano alcun segno di iperattività gonadotropa dell'ipofisi. Simili ricerche contribuirebbero indubbiamente a fissare le caratteristiche e a definire i limiti dell'azione gonadotropa dell'ipofisi anteriore nella patogenesi dell'ipertrofia prostatica.

Allo studio attuale degli studi sulla patogenesi endocrina dell'ipertrofia prostatica le ipotesi eclettiche, sul tipo di quella emessa da Niehans, vanno

guadagnando terreno. Sembra però prematuro il voler esattamente precisare quale sia il tipo di perturbamento delle correlazioni fra testicoli, preipofisi e prostata che sta alla base dell'ipertrofia prostatica. Appare più opportuno tener conto che negli affetti da tale malattia sono state più volte poste in evidenza modificazioni della secrezione delle varie specie di ormoni sia testicolari che gonadotropi anteipofisari ed inoltre un'alterata produzione di follicolina: ciascuno di questi diversi tipi di perturbazioni può contribuire all'instaurarsi di un'ipertrofia prostatica, ma nessuna di esse è in grado di fornire un'adeguata spiegazione di tutte le forme della malattia e il reciproco concatenamento, nell'ingegnoso modo prospettato da qualcuno degli autori sopra citati, non appare tuttora sufficientemente accertato sia al vaglio degli esperimenti fisiologici che dei dati clinici (funzionali e terapeutici) e anatomo-patologici.

Sempre restando nel campo endocrinologico giova anche ricordare che sulla scorta dei più recenti reperti sperimentali (Bühler) non sembra del tutto trascurabile quanto già era stato prospettato in passato circa l'azione sulla prostata di altre ghiandole a secrezione interna particolarmente della tiroide e della surrenale.

L'intervento di altri fattori sia endocrini che di altra natura appare inoltre probabile se si tiene conto delle notevoli differenze di frequenza della malattia negli individui di differente costituzione e di razza diversa.

Inoltre, come già si è ricordato, sotto alcuni punti di vista l'eziopatogenesi dell'ipertrofia prostatica viene ad essere quella dei tumori e se vi sono elementi che tenderebbero a rendere sfumati i confini fra ipotesi tumorali ed ipotesi endocrine, sono pur tuttavia ancora necessarie altre conferme prima che sia possibile pronunciarsi in questo determinato senso.

Non si deve infine trascurare che per lo meno nel ruolo di cofattori nel determinismo di alcune forme di ipertrofia, anche recentemente alcuni autori affermano che bisogna tuttora tener presente l'azione di affezioni infiammatorie pregresse (Hirsch, Heitz-Boyer), di modo che neppure l'antica teoria infiammatoria appare completamente da scartare.

Queste ultime ammissioni naturalmente non infirmano la fondamentale concezione endocrina: siamo lungi dal voler con esse restringere l'intervento delle ghiandole a secrezione interna nella patogenesi dell'ipertrofia prostatica a un ruolo puramente secondario nel senso cioè di una semplice azione su elementi accessori della malattia come sarebbero la congestione e lo spasmo, come recentemente è stata la tendenza di alcuni autori che avevano vagliato i pro e i contro delle ipotesi endocrine (Mombaerts).

RIASSUNTO.

Gli Autori dapprima espongono le principali ipotesi, soprattutto endocrinologiche, che sono state emesse per spiegare la patogenesi dell'ipertrofia prostatica, soffermandosi particolarmente sull'importanza che si tende attualmente ad attribuire all'ipofisi anteriore per il determinismo della malattia; passano quindi in rassegna i dati concernenti le correlazioni tra preipofisi e prostata.

In seguito riferiscono le indagini da loro eseguite con i sieri di 28 individui affetti da ipertrofia prostatica, miranti ad accertare in essi la presenza o meno di ormoni gonadotropi anteipofisari. Avendo in queste ricerche ottenuto un reperto positivo per il fattore gonadotropo A in 6 casi, per il fattore gonadotropo B in 1 caso e reperto negativo nei rimanenti, gli Autori, dopo aver valutato tali risultati in base alle conoscenze attuali sugli ormoni gona-

dotropi dell'ipofisi, mettono in chiaro il valore che ritengono ad essi attribuibile nei confronti della patogenesi dell'ipertrofia prostatica.

BIBLIOGRAFIA.

ABERLE S. e R. JENKINS. J. A. M. A., vol. 103, pag. 314, 1934.
AIEVOLI. Morgagni, 74, 1175, 1932
ANCEL e BOUIN. Cit. da NIEHANS e da OBERHOLTZER.
ANTOGNETTI R. e F. GERIOLA. *Semeiologia ormonica, chimica e biologica.* Pozzi, Roma, 1936.
ARESU M. Arch. Ital. di Chir., 15, 301, 1936.
ASCHEIM S. Pag. 337 di *Les régulations hormonales en clinique et en thérapeutique.* Jour. Méd. de Paris Internationales. Baillière, Paris, 1937.
BASTAI P. e G. C. DOGLIOTTI. *Fisiopatologia e Patologia Speciale della Vecchiaia.* Relaz. al 43° Congresso della Soc. Ital. di Medicina Intern. Torino, 19-22 ottobre 1937.
BERGAMINI A. Riforma Medica, 5, 8, 1939.
BRUNI. Rivista di Chirurgia, 5, 8, 1939.
BOLEND R. Southern Med. Journ., 32, 154, 1939.
BOURG. Arch. Biol , 41, 245, 1931.
BOYD BERRY E. N. J. of Urol., 41, 406, 1939.
BUTENANDT A. Zeitsch. f. angew. Chem., 44, 905, 1931.
BÜHLER F. Zeitsch. exper. Med., 86, 650, 1933.
ID. Zeitsch. exper. Med., 104, 249, 1938.
BURROWS H. Amer. J. Cancer, 23, 450, 1935.
CAGNETTO. *Apparato genitale maschile, in: Foà Anatomia Patologica.* U.T.E.T., Torino, 1923
CHAMPY CH. Accad. Med. 2 febbraio 1937 in Presse Méd., 45, 215, 1937.
CHAMPY CH. e R. COUJARD. C. R. Soc. de Biol., 125, 632, 1937.
CHAMPY CH., HEITZ-BOYER e R. COUJARD. Presse Méd., 46, 1097, 1938.
CIULLA U. Soc. Lomb. Ostet. e Ginec. 9 luglio 1937 in Forze Sanitarie, 6, 1929, 1937.
COLLE G. Arch. ital. di Chirur., 19, 92, 1927.
COSTELLO R. T. Proc. Staff Meet. Mayo Clinic, 10, 449, 1935.
CUNÉO B. Bull. Ac. Méd., 116, 434, 1936.
ID. Soc. de Med. de Paris 9 dicembre 1938 in Presse Méd., 47, 188, 1939.
DE JONGH S. E. Acta brevia Neerl., 5, 23, 1935.
ID. Arch. Intern. de Pharmacodyn. et de thér., 50, 348,, 1935.
DEMING C. L., R. H. JENKINS, G. VAN WAGENEN. J. of Urol., 33, 388, 1935.
ID. ID. ID. J. of Urol., 34, 678, 1935
DEMING C. L. e C. NEUMANN. Surg., Gynec. and. Obstet., 68, 155, 1939.
DI MAIO G. Atti e Mem. Soc. Lomb. di Chirur. (Seduta 28 maggio 1937), 5, 1265, 1937
EVANS H. M. e M. SIMPSON. Am. J. of Physiol., 89, 371, 1929.
FICHERA. Arch. ital. di Biol., 43, 405, 1905.
FLAMM e HOCHMILLER. Zeitsch. Konstit. Lehre 12,. 178, 1916.
FOÀ. Atti e Mem. Soc. Lomb di Chirurg. (Seduta 28 maggio 1937), 5, 1290, 1937.
FRANCO E. *In Trattato italiano di Anatomia Patologica.* U.T.E.T., Torino, 1938.
GAY E. Terapia, 26, 295, 1936
GIVANOVIC e GOSTIMIROVIC. Med. Pregl., 8, 1936 (cit. da MOSZKOWICZ).
HAMBURGER C. Klin. Woch., 12, 934, 1933.
HILTON J. B., C. L. DEMING e E. ALLEN. Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 33, 440, 1936 e 34. 193, 1936.
HIRSCH E. W. J. of Urol., 35, 227, 1936.
JOHSTON R. L. Endocrinology, 18, 123, 1934.
JONES H. M. J. of Urol., 41, 84, 1939.
ID. J. of Urol, 42, 50, 1939.
KOCH W. Münch. Med. Woch., 83, 1501, 1936.
C. KOCHAKIAN. Endocrinology, 21, 60, 1937.
KORENCHEVSKY V. e M. DENNISON. J. Path. and Bact., 41, 323, 1935.
KRETSCHMER H. J. of Urol., 33, 396, 1935.
KUKOS A. Klin. Woch., 13, 943, 1934.
LACASSAGNE A. C. R. Soc. Biol., 113, 590, 1933.
LACASSAGNE A. e VILLELA. C. R. Soc. Biol., 114, 870, 1933.
LAROCHE G. Pag. 289 di *Les régulations hormonales...* (v. ASCHEIM).
LOESCHKE. Münch. Med. Woch., 67, 302, 1920.
LOWER W. E. J. of Urol., 33, 397, 1935.
ID. J. of Urol., 37, 555, 1937.

LOWER W. E., W. J. ENGEL e D. R. MC CULLACH. J. of Urol., 34, 670, 1935.
LOWER W. E. e HICKEN. J. of Urol., 28, 601, 1932.
LOWER W. E. e R. L. JOHNSTON. J. of Urol., 26, 599, 1931.
LUMPERT. Korrespondbl. f. Schw. Aerzte 1911 (cit. da ARESU).
MARION. Acad. de Med. (26 gennaio 1937) in Presse Méd., 45, 176, 1937.
MARTINIS T. e A. ROCHA. Endocrinology, 15, 421, 1931.
MC CALLUM W. G. Physiol. Reviews, 17, 73, 1937.
MC CULLAGH D. R. e E. L. WALSH. Endocrinology, 19, 466, 1935.
MEMMI R. Policlinico, Sez. Chirurgica, 39, 551, 1932.
MINGAZZINI E. Congr. Soc. Ital. di Urol., 24-25 ottobre 1938.
MOMBAERTS J. Le Scalpel, 91, 1601, 1938.
ID. Soc. Clin. des Hôp. de Bruxelles (25 settembre 1938) in Presse Méd., 47, 509, 1939.
MOSZKOWICZ L. Wien. Klin. Woch., 45, 897, 1932.
ID. Wien. Klin. Woch., 50, 1443, 1937.
NIEHANS P. Presse Méd., 44, 1066, 1936.
OBERHOLTZER A. *La cura ormonica della ipertrofia della prostata*. Relazione al XVII Congr. della Soc. Ital. di Urologia, Roma, 23-25 ottobre 1938.
OSTERREICHER W. Klin. Woch., 12, 896, 1933.
OVERHOLSER M. D. e W. C. NELSON. Anat. Rec., 62, 247, 1935.
OWEN S. e M. CUTLER. Amer. J. Cancer, 27, 308, 1936.
PENDE N. Endocrinologia, Vallardi, Milano, Ed. 1924 e 1935.
PETACCI M. Gazz. Osped. e Cliniche, 59, 974, 1938.
PETIT G., P. GLEY e E. BERAUT. Acad de Méd. 28 marzo 1939 in Presse Méd., 47, 509, 1939.
PFEIFFER C. A. Anat. Rec., 65, 213, 1936.
POLLACK W. Zeitsch. f. Urol., 31, 49, 1937.
POWELL T. O. J. of Urol., 41, 206, 1939.
RANDALL A. *Surgical pathology of prostatic obstructions*. William and Wilkins Co., Baltimore, 1931.
RUSSMUSSEN. Amer. J Path., 5, 263, 1929.
RECKNAGEL K. Zeitsch. f. urol. Chir. and Gynäk., 43, 370, 1937.
REIPRICH. Klin. Woch., 12, 1441, 1933
REISCHAUER. Wirchow's Arch., 256, 357, 1925.
RICCITELLI L. e F. COSTANZI. Endocrin. e Patol. costit., 7, 580, 1932.
ROMEIS. Cit. da FOÀ.
RUSCH R. P. Endocrinology, 21, 511, 1937.
RUSCH H. P. e P. R. KUNDERT. J. of Urol., 38, 316, 1937.
SABATINI G. *Patologia e Clinica della Menopausa e del Climaterio*. Relaz. al 44° Congr. della Soc. Ital. di Medicina Interna, Roma. 19-22 ottobre 1938.
SIEBKE H. Pag. 367 di *Les régulations hormonales...* (v. ASCHEIM).
SIMMONDS. *Apparato genitale maschile in Anatomia Patologica di Aschoff* 1919.
SMITH P. E. J. A. M. A., 88, 158, 1927.
ID. J. A. M. A., 104, 553, 1935.
SPANGARO G. Urologia, 3, 172, 1936.
STEINACH E. Med. Journ. and Rec., 125, 77 e 161, 1927
ID. Wien. Klin. Woch., 49, 161 e 196, 1936.
THOMPSON W. O. e N. J. HECKEL. J. A. M. A., 110, 1813, 1938.
VALERIO A. Deut. med. Woch., 62, 1133, 1936.
VAN BUREN TEEM M. J. of Urol., 34, 692, 1935.
VAN CAPPELLEN D. Deut. med. Woch., 59, 726, 1933.
WALLIS O. Wien. Klin. Woch., 50, 599, 1937.
WALKER K. M. Lancet, 206, 16, 1924.
WALTHER H. e R. WILLOUGHBY. J. of Urol., 40, 135, 1938.
WELLER D., M. D. OVERHOLSER e W. O. NELSON. Anat. Rec., 65, 149, 1936.
WHITE I. W. Amer. Surg., 18, 152, 1893.
WIGGERS C. J. *Physiology in Healt and Disease*. Lea e Febiger, Philadelphia, 1934.
WUGMEISTER J. Gazz. Osped. e Cliniche, 58, 273, 1937.
ID. Atti e Mem. Soc. Lomb. di Chir. (Seduta 28 maggio 1937), 5, 1285, 1937.
ZONDEK B. *Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens*. Springer, Wien, 1935.
ZUCKERMAN S. Lancet, 231, 1259, 1936.
ID. Pag. 398 di *Les regulations hormonales...* (v. ASCHEIM).
ZUCKERMAN S. e J. B. GROOME. J. Path. Bact., 44, 113, 1937.
ZUCKERMAN S. e A. S. PARKES. Lancet, 230, 242, 1926

III.

CLINICA DELLE MALATTIE INFETTIVE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: prof. GIUSEPPE CARONIA.

Ricerche sulla patogenesi del tetano mediante la parabiosi.

Prof. FILIPPO ROCCHI, aiuto e docente.

Poche sono, le malattie infettive che sono state oggetto di studio nel loro meccanismo patogenetico, così profondamente come il tetano.

Dai tempi di Carle e Rattone ai nostri giorni si sono susseguite ininterrottamente ricerche per definire più precisamente le nostre conoscenze sul meccanismo di questa così interessante malattia. E benchè la sua patogenesi sia ben nota nelle grandi linee, alcune questioni non solo di dettaglio, attendono ancora la soluzione definitiva.

D'altro canto la tendenza revisionistica per dati di fatto ritenuti certi, è stata sempre feconda di risultati notevoli, e non è certo pleonastico riprender l'argomento della patogenesi del tetano.

La questione più interessante a questo proposito è la via di arrivo della tossina tetanica al sistema nervoso per il quale essa ha inoppugnabili affinità. È noto come le tre vie possibili siano la nervosa, la via sanguigna e la via linfatica.

LA CONDUZIONE DELLA TOSSINA PER VIA NERVOSA.

Nel 1902-903 Marie e Morax manifestarono la convinzione che la progressione della tossina nei nervi periferici avesse luogo nel cilindrasse. Dimostrarono sperimentalmente che il nervo assorbe la tossina solo quando è intatto, mentre quando è degenerato l'assorbimento non si verifica più: la tossina penetrerebbe nei nervi attraverso le espansioni terminali e la sua progressione sarebbe esclusivamente in senso centripeto.

Ma le esperienze classiche di Mayer e Ramson (1903) sono restate modello d'interesse in questo campo. Per essi la tossina progredisce esclusivamente attraverso la sostanza nervosa. Essi iniettarono tossina nell'estremità posteriori delle cavie. Sacrificando gli animali dopo 24-41 ore e inoculando in topi sangue e poltiglie di cervello, midollo, di nervo sciatico e brachiale, ottennero tetano dal lato inoculato solo con il sangue e con il nervo sciatico. Iniettando antitossina nei nervi, ossia costituendo un blocco dei nervi afferenti potevano ottenere la protezione dell'estremità corrispondenti.

È classica l'esperienza sui gatti: ad un gatto al quale era stato sezionato il midollo spinale fra la seconda e la terza lombare venne inoculata una dose di tetano-tossina in ambedue i nervi sciatici. La stessa inoculazione venne contemporaneamente e nella stessa dose praticata in un gatto normale. L'animale normale ebbe prima tetano di ambedue gli arti posteriori che più tardi si generalizzò a tutto il corpo, e che lo portò a morte in sei giorni. Il gatto con midollo troncato ebbe, dopo due giorni, tetano di ambedue l'estremità posteriori mentre tutto il resto del corpo restò libero fino alla morte dell'animale, che si verificò dopo tre settimane per cachessia.

Inoculando veleno nei nervi, la dose mortale è minore che nell'inoculazione sottocutanea, e il tempo di incubazione è minore anch'esso. Esso è ancora più corto quando il veleno venga iniettato direttamente nel midollo, in quanto il periodo di latenza si basa sulla progressione della tossina attraverso il nervo periferico. Meyer e Ramson ritengono che la progressione del veleno avvenga nel protoplasma e non nelle vie linfatiche. La tossina, arrivata al midollo, può, attraverso le fibrille nervose, passare all'altro lato e dare tetano al lato corrispondente.

Nell'intossicazione per via sanguigna, la tossina giunge a tutte le terminazioni nervose motorie e la malattia assume il tipo diffuso. Questa concezione di Meyer e Ramson è stata universalmente riconosciuta e fu confermata da Sawamura e Stinzig.

Pochammer ritiene che esista una combinazione chimica della tossina con la sostanza della guaina midollare dei nervi. Kobajashi ritiene che la tossina assorbita negli spazi linfatici dei nervi periferici verrebbe in parte legata alle neurofibrille.

La conduzione della tossina per via linfatica.

Per altri AA. però, il trasporto della tossina tetanica, diciamo per i nervi periferici, è funzione non di una conduzione della tossina stessa attraverso il cilindrasse o la guaina fino ai gangli spinali, ma bensì sarebbe condotta a questo suo destino dalla linfa che circola negli spazi endo- e perineurali.

È curioso rilevare come questo assorbimento della tossina per il tramite della circolazione linfatica dei nervi abbia avuto una straordinaria fortuna. E numerosi AA. hanno preso una posizione netta in favore di tale possibilità: Gumprecht, Aschoff, Stinzig, Robertson, Gottlieb, Freund e Schittenhelm. Anche Kobajashi è favorevole a questa concezione almeno per una parte della tossina arrivata a contatto di un nervo.

Anche una gran parte dei trattatisti è favorevole a questa concezione. Recentemente Teale e Embleton hanno modificato e sviluppato queste interpretazioni affermando che la tossina tetanica essendo un corpo a molecole molto piccole viene assorbita molto rapidamente: il chilo estratto dal dotto toracico di un cane 45 minuti dopo l'inoculazione di tossina in un piede, tetanizza il topo. La tossina iniettata dentro la vena di un gatto è riscontrata nel dotto toracico 5-10 minuti dopo l'iniezione; il siero di cavallo che è a molecole grosse, non si riscontra neppure dopo tre ore. Per questi AA. la tossina arriverebbe alle corna anteriori del midollo esclusivamente per la via linfatica in quanto i capillari sanguigni del sistema nervoso centrale e quelli dei plessi coroidei non la lasciano diffondere come è dimostrato dall'assenza della tossina nel liquor cefalo-rachidiano.

Ponomarew che ha studiato a fondo questa questione, ha riconosciuto il costante flusso centripeto di questa corrente linfatica. Questa corrente porterebbe almeno passivamente una parte della tossina. La rapidità di progressione di questa dipenderebbe dalle differenze della pressione regnante nello spazio subaracnoideo e l'entità della pressione esistente in seno alla muscolatura. Egli avrebbe dimostrato come bloccando meccanicamente lo spazio subaracnoideo del midollo nel cane, la progressione della tossina, e conseguentemente i suoi effetti a monte del blocco meccanico, sarebbero impediti o ritardati.

Questa concezione è però vivamente contrastata da Abel, Evans, Ham-

pil e Lee (*Bull. Johns, Hopkins Hosp*, LVI, 84, 1935), i quali escludono questo trasporto per la linfa perineurale in considerazione del fatto che non esisterebbe alcuna prova di un flusso di questo genere, ed anche in considerazione della pressione normale dei tessuti e del midollo spinale (2-6 mm. contro 80-120 mm. di acqua).

Sta di fatto che come insegnano gli anatomici, e come anche insistono i precitati Autori, le correnti linfatiche dei nervi costituite dalla linfa che si trova fra gli elementi del fascio nervoso e da quella che circola all'esterno della guaina lamellare si orientano, come ha dimostrato Ranvier iniettando lo sciatico del cane, verso i linfonodi di cui sono tributari, (i linfonodi pelvici per i linfatici del grande sciatico), e le altre si allontanano dal nervo e penetrano negli intestizi muscolari vicini per raggiungere i linfatici più prossimi.

Così impostata, la questione dall'assorbimento della tossina per via linfatica è evidente che perda gran parte della sua importanza: in definitiva, la tossina segue le correnti linfatiche e attraverso i grandi tronchi, le varie stazioni, si riversa nel sangue in un tempo che può essere anche molto breve. Ripetiamo che nel cane 45 minuti dopo l'iniezione di tossina in un piede, la linfa del dotto toracico tetanizza il topo. Quindi dalle definitive valutazioni della patogenesi del tetano, la via linfatica deve considerarsi tutta una cosa con la via sanguigna. E sarebbe molto utile sgombrare con questa logica semplificazione dei fatti e dei concetti il problema dell'arrivo della tossina ai centri nervosi.

La conduzione della tossina per via sanguigna

L'altra via d'assorbimento in discussione è quella sanguigna.

Sta di fatto che è possibile dimostrare la tossina tetanica nel sangue. Già Pestana, Missen e Kitasato poterono riconoscere la tossina nel sangue di animali iniettati, e così pure Buschke u. Oergel, Courmont u. Doyon, Knorr, Marie, Blumenthal, Asakawa, Ransom.

È pur vero che la tossina dopo un certo tempo variabile da animale ad animale, scompare dal sangue, in quanto legata dagli organi e verosimilmente dalla sostanza nervosa. Ma questo dato di fatto non sposta la questione.

È ovvio che la tossina tetanica, sia che essa venga prodotta dai bacilli nel focolaio d'infezione, sia che essa venga inoculata traumaticamente mediante iniezione, debba assorbirsi oltre che per via linfatica anche ed in grande parte per via dei capillari sanguigni, e quindi essere condotta rapidamente ai punti d'attacco.

La carica di tossina che passa nel sangue attraverso il veicolo linfatico si somma ad essa. La riprova che il veicolo sanguigno ha la sua capitale importanza, sta nel fatto della scomparsa della tossina dal sangue dopo breve tempo, segno che essa è andata a fissarsi a destinazione. Diciamo andata a destinazione e non distrutta dal sangue, in quanto Knorr nelle sue ricerche sul pollo vide che lo scalo della tossina nel sangue, coincideva con l'inizio dei sintomi della malattia.

In linea teorica e logica quindi, possiamo ritenere che la tossina arriva ai suoi punti d'attacco cellulari in maniera duplice:

1) lungo la sostanza nervosa dei cilindrassi;

2) per il sangue, o meglio per il sangue che ha raccolto di per sè la tos-

sina e che ha ricevuto l'apporto di quella che è stata raccolta dall'umore linfatico.

Stabiliti questi punti, occorre sulla base di essi trovare la spiegazione delle diverse forme di tetano.

Credo che poche siano le malattie nelle quali la patologia sperimentale ha apportato ad un tempo più luce e più confusione come nel tetano.

Occorre stabilire che i fenomeni dell'infezione tetanica sono inquadrabili secondo questo schema:

1) tetano naturale dell'uomo e degli animali;

1-bis) infezione tetanica sperimentale riproducente più o meno bene le condizioni naturali mediante inoculazione di bacilli e di spore;

2) sindrome tetanica sperimentale ottenuta mediante l'inoculazione di tossina.

Come commento a questo inquadramento diremo che infezione tetanica umana e infezione tetanica sperimentale mediante spore o tossina sono patogeneticamente sovrapponibili.

Sta anche di fatto che la stragrande maggioranza degli AA. ha lavorato sul tetano più con la tossina, che con i bacilli e le spore, per ovvia ragione di facilità e di eleganza di tecnica, ma ponendosi così su un piano diverso da quello che è la patogenesi naturale dell'infezione.

Ma in definitiva, non esiste argomento che faccia ritenere diverse le vie d'assorbimento dell'uomo, dalle vie d'assorbimento degli animali. La possibilità della via nervosa, della via linfatica e della via sanguigna sono identiche per tutte le specie. Ed in questo Descombey ha perfettamente ragione. Ma data questa identità di maniera d'assorbimento della tossina tetanica nell'uomo e negli animali, la difficoltà sta tutta nella comprensione e nella spiegazione delle ben note differenze del quadro clinico del tetano umano, del tetano degli animali di grande taglia, e del tetano dei piccoli animali da laboratorio.

Oltre a queste differenze, diciamo puramente comparative, occorre spiegare le ragioni delle diverse sindromi tetaniche nell'uomo.

È noto come nei piccoli animali da laboratorio, specie nella cavia, l'infezione o l'intossicazione tetanica provoca sempre in tempo variabile un tetano locale, al quale segue tetano dei muscoli del lato omologo, sì da verificarsi un netto pleurototono. Ed è in pleurototono che muore l'animale.

È noto pure come per le esperienze di Descombey, ciò si verifichi per l'uso d'un materiale o altamente virulento o altamente tossico, mentre quando si adopera materiale bacillare o tossinico più attenuato si ha solo tetano generalizzato senza tetano locale.

La spiegazione di questo fatto sarebbe la seguente: la tossina assorbita rapidamente e massivamente attraverso i cilindrassi d'un nervo arriverebbe alle cellule nervose corrispondenti, dando il tetano locale; la tossina contemporaneamente assorbita per via sanguigna è successivamente captata dalle terminazioni nervose degli altri nervi, ma non ha il tempo di arrivare alle cellule e spiegare la sua azione in quanto preceduta cronologicamente dalla morte che segue al tetano localizzato.

Descombey è costretto ad ammettere che una tossina attenuata debba avere un'affinità molto ridotta per le terminazioni nervose, e quindi l'assorbimento ematogeno può essere massimo e dopo un lungo periodo di incuba-

zione dar luogo ad un tetano generalizzato. Nella cavia, Descombey ha notato che il periodo d'incubazione del tetano locale è tanto più corto, quanto più breve è il nervo che assorbe la tossina, ossia quanto più vicino al midollo è il punto dell'inoculazione.

Come termine estremo di paragone, Descombey dal tetano della cavia passa al tetano del cavallo e rileva come nel tetano di questo animale, che nella stragrande maggiornza dei casi si tetanizza per ferite degli arti, non si verifica quasi mai un tetano localizzato: il tetano del cavallo è sempre un tetano generalizzato.

Solo nelle rarissime lesioni dell'incollatura si può avere un tetano iniziale locale.

Descombey rilevando come il periodo d'incubazione del tetano locale nei differenti mammiferi varia, crescendo col crescere della grandezza dell'animale (topo 8-12 ore, cavia 13-18, coniglio 18-36, cane 36-48), e quello del tetano generale è maggiore nel cavallo. è minore nell'uomo, trova argomento per sostenere che il periodo d'incubazione è tanto più lungo, sia per il tetano locale che per il generalizzato, quanto più lunghi sono i cilindrassi dei nervi del mammifero. Più lunghi sono questi cilindrassi, più lungo è il percorso della tossina, più distanziato il periodo d'incubazione, sia per il tetano localizzato, che per quello generalizzato.

La tossina assorbita per via ematogena perverrebbe ai centri previo assorbimento per le terminazioni dei nervi e previo risalimento attraverso questi fino ai centri. Questa spiegazione è molto suggestiva in quanto renderebbe ragione di alcuni peculiari sintomi di questa malattia.

Dopo inoculazione di tossina tetanica al cavallo negli arti inferiori, Basset, Mouvoisin e Pincemin notarono assenza di tetano locale e come primo sintomo il segno dell'ammiccamento: questo segno è provocato dalla contrattura del muscolo posteriore destro dell'occhio, che è innervato dall'oculo motore esterno, il più corto insieme al patetico dei nervi motori del globo oculare. Questo dato di fatto autorizza Descombey a sostenere « che il periodo d'incubazione per l'insorgenza di un tetano locale, è tanto più corto, quanto più corto è il cilindrasse della cellula nervosa del nervo di assorbimento ». E quindi conclude che non è vero che alcuni centri siano più « sensibili » alla tossina tetanica ma sono solamente più « accessibili degli altri ».

Descombey ammette di limitare la sua discussione alla sfera della sua competenza veterinaria non entrando in argomento nei riguardi dell'uomo.

Sta di fatto che nell'uomo è, come è noto, infinitamente più diffuso il tetano generalizzato, che quello localizzato.

Quindi, l'uomo rientrerebbe con il cavallo fra gli animali a nervi lunghi, e quindi ad incubazione prolungata. La spiegazione di Descombey si presta egregiamente a spiegare, per esempio il tetano cefalico per lesioni sulla testa, e la gravità di questi tetani appunto per la rapida conduzione della tossina per via nervosa attraverso nervi molto brevi ai centri bulbari;e apparentemente renderebbe ragione del notissimo sintomo del trisma che compare all'avanguardia di tutti i sintomi tetanici nell'uomo. Esso sarebbe l'espressione della contrattura del massetere, in quanto il trigemino motore dovrebbe essere il più corto dei nervi, e quindi la tossina arriverebbe al traguardo delle cellule del suo nucleo più rapidamente che a tutti gli altri nuclei nervosi per la brevità del percorso del nervo. Questa interpretazione del trisma è nettamente in antitesi con la teoria tanto diffusa che ritiene i nuclei del tri-

gemino motore più sensibile di tutti gli altri, e quindi più pronti alla risposta tetanica.

Anzitutto, non è dimostrato che il trigemino motore sia il più breve dei nervi dell'organismo: nell'uomo, dalla sua origine fino allo sfioccamento nei muscoli masticatori, è lungo circa 8-10 cm.; i nervi motori più brevi di tutti sono quelli che innervano i muscoli intertrasversali cervicali, quindi vengono i rami posteriori dei nervi dorsali i quali si staccano dai tronchi spinali subito lateralmente ai fori di coniugazione, e passando tra le apofisi trasverse delle due vertebre corrispondenti, giungono immediatamente ai muscoli delle docce vertebrali.

Brevissimi sono gli oculomotori; e, dato e non concesso che queste tre specie di nervi abbiano la stessa lunghezza, non si comprende come i muscoli oculari, per es., non si tetanizzino almeno a brevissima distanza di tempo dal massetere. Se esiste il tetano oftalmoplegico, esso è rarissimo, al punto che ha imposto una denominazione speciale alla forma clinica in cui esiste la contrazione dei muscoli oculari.

Di più, se è vero che in molti mammiferi il tetano s'inizia con il sintomo del trisma, è altrettanto vero che nelle varie specie animali possono essere diversi i muscoli colpiti per i primi dopo infezione spontanea e dopo inoculazione sul torace.

Nel gatto i primi muscoli a tetanizzarsi sono quelli flessori e delle zampe anteriori, nel cavallo e nell'asino i muscoli dell'orecchio e dell'ammiccamento (Eisler).

È però anche vero che talvolta alcuni tetani umani cominciano con rachialgia e rigidità nucale, ossia con una sintomatologia a carico dei muscoli effettivamente innervati dai tronchi più brevi.

Ma comunque la teoria che ammette l'esistenza nel sistema nervoso di centri più sensibili di altri alla tossina tetanica non può essere almeno totalmente rigettata.

È però certo che è impossibile applicare all'uomo l'idea di Descombey che il tetano localizzato per esempio degli arti sia un tetano da materiale più virulento o più tossico, perchè a parte i tetani cefalici, i tetani localizzati umani non conducono a morte nè ad essi almeno clinicamente segue una tetanizzazione generalizzata, come nelle cavie.

A più forte ragione, l'esperienza clinica insegna che i tetani più gravi, quelli che portano a morte l'uomo anche entro 24 ore, sono sempre tetani generalizzati violentissimi e mai tetani localizzati.

Quindi, noi possiamo sottoscrivere ad una delle conclusioni di Descombey, che il meccanismo patogenetico del tetano è press'appoco unico in tutti i mammiferi, ma intendiamo questo « unico » nel senso che la possibilità di arrivo della tossina ai centri nervosi può aver luogo in ogni animale sia mediante trasporto nei cilindrassi, sia mediante l'assorbimento ed il trasporto per via sanguigna dalla tossina, che giunge ai centri direttamente portatavi dal sangue, sia assorbita dalle terminazioni nervose dei cilindrassi e condotta ai centri lungo i cilindrassi stessi.

Quanto all'altra conclusione di Descombey che le differenze dei differenti tetani clinici e sperimentali, localizzati e generalizzati negli animali, siano dipendenti solo dalla lunghezza assoluta dei nervi stessi, non possiamo accettarla nella sua interezza, in quanto suscittibile di molte obbiezioni, come abbiamo visto sopra.

In margine a queste discussioni, Descombey offre una propria spiegazione dei tetani degli animali immunizzati: l'antitossina circolante bloccherebbe la tossina assorbita per via ematogena e impedirebbe quindi la sua generalizzazione, mentre a livello della ferita tetanigena si verificherebbe una tale inondazione di tossina, che le terminazioni nervose locali ne risulterebbero impregnate con conseguente tetano locale.

Noi riteniamo in base all'esperienza clinica sperimentale medica e veterinaria, che l'arrivo della tossina tetanica ai centri nervosi abbia luogo nei mammiferi sia per via nervosa, sia per via sanguigna. L'arrivo per via sanguigna può avvenire tanto direttamenteai centri, quanto indirettamente previa assorbimento per le terminazioni nervose e trasporto lungo i cilindrassi fino alle cellule.

Per dare a questo asserto un contributo di base sperimentale abbiamo istituito una serie di ricerche studiando l'intossicazione tetanica nei topi in parabiosi.

L'unione dei topi in parabiosi è stata da noi realizzata valendoci di topi albini appartenenti di preferenza alla stessa covata e praticando l'intervento secondo il metodo di Morpurgo che ha tanto lavorato sull'argomento. L'anastomosi fra i due animali è stata fatta con un ponte cutaneo che li riuniva un poco al disotto della metà del corpo. Per l'esperienza N. 3, in cui abbiamo realizzato una anastomosi nervosa dei nervi sciatici, il ponte nervoso veniva a trovarsi protetto da un robusto doppio strato di pareti muscolari e quindi dalla pelle.

Dobbiamo dire che tutta la difficoltà del metodo e la sua riuscita dipendono dalla cura che si ha delle coppie dei parabionti durante tutto il decorso dell'esperienza. Malgrado ogni possibile attenzione, non ci è stato possibile ottenere un successo maggiore del 20 % delle coppie operate.

Per tutto ciò che è tecnica operatoria ed assistenza post-operatoria, rimandiamo ai lavori di Morpurgo.

Per sincerarsi della avvenuta parabiosi, in XVI giornata, e mai prima, abbiamo iniettato ad un topo una dose di soluzione estemporanea di Tryan Blau. L'avvenuta colorazione anche dell'altro animale ci dimostra l'avvenuta parabiosi e l'efficienza dello scambio umorale.

ESPERIENZE.

Esperienza I. — Parabiosi di due animali normali. In 15ª giornata s'inietta nel sottocutaneo dell coscia D. del topo di D. una dose di tossina tetanica corrispondente a due dosi minime letali cavia (la stessa quantità uccide un topo di controllo in 36 ore).

Dopo 24 ore, l'arto iniettato s'irrigidisce in posizione di estensione verso l'indietro, quindi entro 35 ore l'animale assume un netto pleurototono omolaterale. L'altro animale contemporaneamente assume un atteggiamento in emprostotono.

Separati a quento punto gli animali, il parabionte iniettato alla coscia morì col tetano locale e pleurototono. L'altro topo in emprostotono sopravvisse lentamente perdendo l'atteggiamento tetanico.

Esperienza I-bis. — Parabiosi di due animali normali. In 15ª giornata, si inietta nel sottocutaneo della coscia D. del topo di D. una dose di tossina tetanica doppi a quella dell'esperienza precedente. Dopo 20 ore l'arto iniettato s'irrigidisce in posizione di estensione verso l'indietro, quindi entro 30 ore l'animale assume un netto pleurototono omolaterale. L'altro animale contemporaneamente essume un atteggiamento in emprostotono. Separati a questo punto gli animali, il parabionte iniettato alla coscia morì col tetano locale e pleurototono. L'altro topo assunse un atteggiamento di più accentuato emprostotono e morì con un netto gibbo centrale.

Commento. — Questa esperienza è oltremodo istruttiva: dimostra come nell'animale iniettato alla coscia si sia verificato il classico tetano locale per assorbimento lungo i cilindrassi; ma contemporaneamente dimostra come esistesse un forte assorbimento di tossina circolante per via ematogena, in

quanto essa ha potuto passare per l'anastomosi vascolare all'altro animale tetanizzandolo in maniera classica con predominio dei muscoli ventrali e flessori del tronco (1).

L'esperienza contraddice l'asserto di Descombey che nel topo e negli altri animali il tetano localizzato sia un tetano da tossina virulenta, e il tetano generalizzato uno da tossina attenuata, poichè la tossina che in uno ha dato il tetano locale e nell'altro quello generale, era la stessa. La sola differenza della porta d'ingresso, per l'uno traumatica e locale, per l'altro per immissione diretta nel circolo, ha determinato due differenti tipi di tetano. Il fatto che il topo iniettato alla coscia sia morto nella prima esperienza e l'altro con tetano ematogeno sia sopravvissuto, dipende evidentemente dal fatto che il primo ha ricevuto una dose di tossina più forte tanto per l'assorbimento lungo il nervo quanto per l'assorbimento per via sanguigna.

Esperienza II. — Parabiosi di due animali normali. In 16ª giornata, previa leggera narcosi eterea, si mette allo scoperto il nervo sciatico dell'arto inferiore D. del parabionte di D.: lo si isola rigorosamente dai tessuti per un buon tratto, quindi si passa al di sotto di esso una minuscola gronda di vetro ottenuta foggiando in detta maniera e con i bordi fusi la metà di un comune vetrino copri-oggetti, quindi mediante un ago sottilissimo si inietta nello sciatico circa un ventesimo di cc. di una soluzione concentrata di tossina corrispondente circa a due dosi letali per cavia; la stessa quantità faceva morire un topo di controllo iniettato nello sciatico in 28 ore. L'isolamento rigoroso del nervo che non ha più nessun contatto con i tessuti in quel punto, poichè poggiante sul piano di vetro, garantisce che la tossina non venga assorbita da altri tessuti, che non siano quelli del tronco nervoso. Praticata l'iniezione, si copriva la ferita con una garza umida e dopo 2 ore escidevamo lo sciatico per un tratto di circa 15 millimetri avente al centro la minuscola ferita dell'ago. Quindi si sutura la ferita.

L'escissione del nervo veniva fatta allo scopo di evitare che dopo la chiusura della ferita, un po' di tossina restata eventualmente fuori di essa venisse assorbita dai tessuti. D'altro canto, due ore di tempo sono sufficienti per l'assorbimento della tossina lungo il tronco nervoso. Dopo 18 ore compariva tetano di alcuni gruppi muscolari dell'arto, e quindi tetano dei muscoli dello stesso lato con pleurototono, nell'altro animale dopo 30 ore compariva emprostotono.

Commento. — Questa esperienza dimostra come l'assorbimento della tossina tetanica rigorosamente iniettata in un nervo con l'assoluta esclusione da ogni altro assorbimento tissulare, dia luogo a un tetano per via ascendente da assorbimento lungo i cilindrassi, ma dà contemporaneamente una diffusione della tossina nel sangue come è dimostrato dal tetano ematogeno dell'altro parabionte. La spiegazione di questo fatto sta senza alcun dubbio nella duplice forma di trasporto della tossina tetanica lungo la sostanza nervosa (tetano locale) e nell'assorbimento di tossina per i linfatici endoneurali. Ciò come abbiamo visto, significa diffusione per via sanguigna in quanto la linfa dei nervi non va al midollo, ma bensì contribuisce alla grande corrente linfatica e si versa nel sangue. L'esperienza dimostra come l'assorbimento per i linfatici di un nervo rappresenti tutta una cosa che l'assorbimento per via sanguigna, e quindi in ogni discussione deve essere trattato insieme con essa.

Nei riguardi delle deduzioni precedentemente fatte, questa esperienza ci sembra che le avvalori ancora più.

---

(1) A conferma di ciò abbiamo scoperto la giugulare di un topo e con tecnica, che sicuramente ci rendeva certi d'iniettare la tossina solamente nel circolo sanguigno abbiamo iniettato 5 dosi minime letali cavia. Il topo presentava dopo 12 ore netto emprostotono e moriva presentando un aspetto ad arco, con gibbo centrale

ESPERIENZA III. — Parabiosi di animali normali e anostomosi nervosa degli sciatici. (Anastomosi del moncone prossimale dell'uno con il moncone distale dell'altro).

In questo terzo esperimento abbiamo realizzato una parabiosi del solito tipo e di più abbiamo unito i due animali per via nervosa suturando il moncone periferico dello sciatico del topo di S. con il moncone centrale del topo di D. A questo proposito dobbiamo dire che solo dopo molti tentativi infruttuosi ci è stato possibile di far sopravvivere una coppia sino alla 20ª giornata. Morpurgo ha dimostrato che in detto tempo è avvenuta la progressione delle neurofibrille del moncone centrale in quello periferico.

In 20ª giornata, abbiamo separato i due parabionti, resecando il ponte cutaneo e muscolare che l'univa. Isolando accuratamente lo sciatico, ci siamo sincerati che l'anastomosi dei due monconi era avvenuta come dimostrava sia la loro continuità anatomica attraverso un ingrossamento cicatriziale dei due monconi, sia il fatto che mentre nel topo di D., che aveva perduto la continuità del nervo la gamba appariva distrofica e fortemente edematosa, nel topo di S., la gamba che aveva riacquistato l'impulso trofico del nervo anastomizzatosi col moncone centrale dell'altro, era di normale trofismo e volume. Abbiamo quindi lasciato questo unico legame nervoso fra i due parabionti. A scopo protettivo, abbiamo coperto questo nervo con piccole gronde di carta bibula che venivano costantemente inumiditi con soluzione fisiologica. Quindi al topo di sinistra è stata iniettata una dose massiva di tossina corrispondente a circa 50 dosi letali cavia, nell'una e nell'altra gamba. L'esperienza avrebbe avuto il suo pieno coronamento se ambedue i topi fossero sopravvissuti quanto necessario. Senonchè dopo 8 ore dall'inoculazione, il topo di D., quello legato col moncone centrale, è morto con sindrome di sofferenza generale. Isolato prontamente dall'altro, abbiamo resecato circa 1 cm. di sciatico a monte dell'anastomosi, e lo abbiamo inoculato ridotto in poltiglia nella coscia di un topino albino di 15 giorni del peso di circa 21 gr. Ad altri 4 topini della stessa taglia e della covata stessa abbiamo inoculato nella coscia poltiglia di fegato, di milza e di coagulo di sangue.

Dopo 16 ore tre di quest'ultimi ed il topino inoculato con la poltiglia di sciatico presentavano tetano dal lato iniettato e sono venuti a morte dopo circa 36-48 ore.

Il topo di sinistra è morto con il solito tetano in atteggiamento di pleurototono dopo 36 ore dall'inoculazione.

COMMENTO. — Questa esperienza dimostra come la tossina tetanica sia passata da un animale all'altro attraverso un tronco nervoso: tra i due parabionti non esisteva altra connessione, che l'anastomosi neuro-neurale sciatica.

Quando si pensi che nei visceri e nel sangue del topo non inoculato è stata dimostrata la tossina tetanica 8 ore dopo l'inoculazione nell'altro, è evidente che questa debba essersi diffusa nel suo organismo con il sangue.

È impossibile ritenere che in così breve tempo la tossina avesse potuto risalire attraverso le neurofibrille dello sciatico anastomotico e penetrare nel sangue da essi. Anzitutto, manca ogni dimostrazione che la tossina tetanica possa penetrare prima nella sostanza nervosa e poi da essa di versarsi nel sangue. Poi dopo 8 ore, nè nel topo direttamente inoculato, e tanto meno nel suo compagno era comparso alcun segno di tetano. Quindi è da ritenere che la tossiemia sia passata dall'uno all'altro animale per il tramite del tronco nervoso, ma in realtà è per il veicolo linfatico degli spazi perineurali che essa è stata trasportata attraverso l'anastomosi nel sangue e quindi negli organi dell'altro topo.

L'esperienza conferma quindi il trasporto della tossina attraverso un tronco nervoso e dimostra inoltre tutta la realtà del trasporto per via linfatica endoneurale con riversamento della tossina nel sangue circolante e quindi in tutto l'organismo.

ESPERIENZA IV. — È indispensabile far precedere alla descrizione di essa un breve riassunto del ragionamento che ad essa ci ha condotto. Tutti gli AA., e tra essi soprattutto Descombey, quando vengono alla descrizione del tetano d'inoculazione nei piccoli animali parlano e argomentano sul dato obbiettivo del tetano locale, come espressione

unica dell'infezione tetanica in questi animali. Effettivamente si tratta di un tetano locale poichè, per es. la cavia, muore presentando tetano dell'arto iniettato, pleurototono omolaterale con le tipiche crisi di contrattura dal lato tetanico. Ma noi ci siamo domandati se questo tetano locale, di tipo diciamo così clinicamente, grossolanamente visibile, sia la sola espressione dell'intossicazione tetanica.

In altri termini, è indiscutibile che il tetano locale e quello dello stesso lato siano l'espressione dello assorbimento della tossina per via nervosa. Ma tutta l'altra tossina che viene assorbita per via sanguigna e che logicamente circola nel sangue, come dimostrano le nostre precedenti esperienze, può non dare tetano dei muscoli dell'altro lato?

In altri termini, nei piccoli animali pur avendosi un sicuro assorbimento per via ematogena della tossina, questa non dovrebbe dare alcun effetto, mentre quella assorbita per via nervosa lo darebbe indiscutibilmente. Ciò appare tanto più strano quando si pensi che Descombey parla del sangue come del veicolo della tossina fino alle terminazioni nervose di tutti i nervi, i quali l'assorbirebbero.

Nei piccoli animali con assorbimento nervoso e con assorbimento ematico, o, linfoematico, si avrebbe tetano esclusivamente per la prima via e non per la seconda. Questa contraddizione tra il dato di fatto sperimentale del tetano clinicamente locale, ed il ragionamento basato sulla duplicità dell'assorbimento, ci ha fatto pensare alla possibilità che il tetano locale non sia la sola espressione di tetano consecutivo all'iniezione di tossina, ma bensì sia l'espressione d'una prevalenza quantitativa di tossina e di reazione tetanica dal lato iniettato, piuttosto che dall'altro.

In altri termini, si potrebbe pensare che la carica di tossina iniettata nella gamba di un topo o di una cavia venga in parte assorbita dai nervi della gamba con conseguente tetano locale dell'arto e quindi per successiva progressione della tossina lungo i cordoni omolaterali, si avrebbe il tetano dei muscoli corrispondenti ai vari nuclei investiti dalla tossina con il risultato del pleurototono o meglio del tetano omolaterale. La parte di tossina assorbita per via sanguigna circola nel sangue, ed evidentemente si distribuisce egualmente su tutti i centri nervosi recettivi. Il risultato di questa distribuzione non può essere che una tetanizzazione generalizzata. Ma come è che essa non appare? Ma com'è che noi abbiamo solo il tetano locale? Già Gumprecht riteneva che la diluizione di questa carica ematogena era tale da richiedere un tempo più lungo. È logico ammettere che sia maggiore, più violento, il tetano da quel lato dove più tossina è arrivata ai centri, che dall'altro lato. I centri nervosi del lato del tetano locale hanno ricevuto sia la tossina giunta per via nervosa, sia quella giunta loro per via ematogena, mentre quelli dell'altro lato hanno ricevuto solamente quella pervenuta per l'esclusiva via ematogena. Si tratta di una questione di quantità di tossina.

Ma perchè questo ragionamento trovi la sua conferma in qualche dato di fatto ancor più positivo, è necessario dimostrare che esiste una tetanizzazione anche dei muscoli dell'altro lato.

Se noi esaminiamo un topo o una cavia col classico tetano locale, quando i muscoli di un lato sono al massimo della loro possibilità di contrazione, è impossibile di rilevare se esista anche un aumento del tono dell'altro lato con la semplice esplorazione, diciamo così, clinica.

Occorre un'altra possibilità di dimostrazione. È per l'appunto con questo scopo che noi abbiamo preceduto a questa nuova esperienza, cercando mediante l'esplorazione cronassimetrica,, se esistono cioè delle differenze del tempo di passaggio della corrente galvanica necessaria per ottenere la soglia di eccitabilità nei muscoli del lato clinicamente non tetanico.

Questa esplorazione mai tentata fino, ad oggi è l'unico mezzo in nostro potere per dimostrare l'esistenza di una minima contrattura tetanica.

Abbiamo proceduto alla seguente maniera:

Ad una cavia del peso di circa gr. 500 è stata saggiata la cronassia di uno dei muscoli flessori del carpo dell'arte anteriore S., quindi abbiamo inoculato due dosi letali nella faccia esterna dell'arto posteriore D. Quindi, dopo 24 ore, quando la cavia dimostrava tetano locale ed era incurvata in pleurototono, abbiamo esaminata la cronassia del muscolo precedentemente saggiato dall'altro lato. Orbene, mentre prima della tetanizzazione l'esame dimostrava una reobase di 18 volt, e la cronassia di sigma 0,6, durante il tetano locale dell'arto diagonalmente opposto, lo stesso muscolo dimostrava una reobase di 22 Volt ed una cronassia di 2 sigma.

In un'altra cavia identicamente preparata, e saggiata nello stesso muscolo, v'era all'inizio una reobase di 28 volta ed una cronassia di 1,2 sigma; orbene, durante il tetano

locale dei muscoli diagonalmente opposti, i valori erano cambiati: reobase 50 volta, cronassia 2 sigma.

Questo nuovo importantissimo dato di fatto sarà da me ulteriormente sviluppato, ma intanto dimostra come esista anche nei muscoli del lato non tetanico un ipertono di evidente origine tetanica. È pur vero che Ghilarducci ha dimostrato come esistono modificazioni della reazione elettrica dal lato opposto a quello malato, ma nei riguardi della nostra ricerca, la differenza riscontrata prima e dopo la tetanizzazione nei muscoli clinicamente non tetanici è tanto marcata, che non può essere imputabile altro che ad un vero e proprio tetano in misura ridotta.

Commento. — Questa esperienza dimostra come negli animali che presentano un tetano locale, questo è solo apparentemente locale. Esiste un tetano generalizzato clinicamente inapparente, ma dimostrabile con la cronassia, e un tetano localizzato clinicamente appariscente. Questa esperienza riconferma che l'assorbimento della tossina è duplice: per via ematogena e linfoematogena, e per via nervosa. Il tetano determinato dall'assorbimento della tossina per via sanguigna, è un tetano generalizzato, ma non appare, perchè i muscoli dal lato dell'inoculazione, per la forte contrattura dovuta alla doppia carica ricevuta dai centri (carica per via nervosa e carica per via sanguigna), prevalgono su quelli del lato opposto, i quali sembrano apparentemente non tetanici per impossibilità del giuoco di contrazione.

Sarebbe indubbiamente di grande interesse praticare la ricerca cronassimetrica sui muscoli apparentemente indenni d'un uomo con tetano localizzato, per es., a un solo arto, per vedere la differenza con la cronassia degli stessi muscoli a guarigione completa avvenuta. Ma tali casi sono molto rari, e fino ad oggi non ci è stata possibile tale ricerca, ma ci ripromettiamo di farla; o per lo meno, sarebbe interessante praticare la cronassia sui muscoli apparentemente non tetanici e bene funzionanti di quei P. che presentano solo, per es., contrattura degli arti inferiori, e contrattura dei muscoli dell'addome, mentre il cingolo superiore è clinicamente indenne.

Conclusioni.

Lo studio dell'intossicazione tetanica sperimentale nei topi in parabiosi è stata feconda di risultati nei riguardi della comprensione della patogenesi del tetano:

1) È dimostrato come il tetano realizzato per via rigorosamente ematogena ha una fisionomia differente da quello realizzato per iniezione sottocutaneo od endomuscolare. L'uno è tetano generalizzato con atteggiamento in emprostotono per predominio dei flessori sugli estensori, l'altro è il classico tetano locale con pleurototono.

2) È dimostrato come la stessa tossina può dare i predetti tipi di tetano esclusivamente in funzione della diversa via d'assorbimento.

Contrariamente a precedenti asserti, il tetano generalizzato non è quindi un tetano da tossina meno virulenta.

3) È dimostrato che nei due parabionti l'atteggiamento in tetano locale di quello inoculato con la tossina, dipende dalla maggiore carica tetanigena prevalente dal lato inoculato.

4) È dimostrato che l'assorbimento della tossina attraverso un tronco nervoso avviene in maniera duplice: attraverso i cilindrassi con localizzazione ai centri corrispondenti, e per via linfatica con diffusione secondariamente ematogena a tutto l'organismo.

5) Nei riguardi della patogenesi del tetano, l'assorbimento per via san-

guigna e l'assorbimento per via linfatica sono da considerarsi identici, in quanto la corrente linfatica endoneurale conduce la tossina non al segmento midollare corrispondente, ma bensì alla circolazione sanguigna.

6) È dimostrato come il cosidetto tetano locale degli animali da esperimento di piccola taglia non è in realtà che un'apparenza clinica.

Il tetano cosidetto locale è la risultante del cumulo sui corrispondenti centri nervosi di due cariche tossiniche di provenienza diversa, come aveva già preconizzato Gumprecht: l'una pervenuta attraverso i cilindrassi, l'altra pervenutavi attraverso la via ematogena e linfoematogena. Gli animali che hanno apparentemente tetano di pochi gruppi muscolari, hanno in realtà un ipertono tetanico clinicamente inapparente, ma dimostrabile con la ricerca cronassimetrica in gruppi muscolari da essi lontanissimi.

BIBLIOGRAFIA.

Abel, Evans, Hampil e Lee. Bull. Johns Hopkins Hosp., LVI, 84, 1935.

Albert. *Voies d'absorption de la toxine tétanique*. C. R. Soc. Biol., 1918, LXXXI, p. 1127.

Arthus. *Précis de Phisiologie*, 5ª ed. Masson, 1918.

Basset, Mouvoisin et Pincemin. *Observations sur le tétanos expérimental du cheval*. Bull. Soc. Cent. Med. Vet., novembre 1919.

Binot. *Etude expérimentale sur le tétanos* Thèse, Paris, 1898.

Cernovodeanu et Henri. *Etude sur le mode d'absorption de la toxine tétanique*. C. R. Soc. Biol., 1907, t. LXII, pag. 812.

Courmont et Dojon. Bailliere, 1905.

Courtois, Suffit et Giraux. *Les formes anormales du tétanos*. Masson, 1916.

Descombey. *Vaccination du cheval par l'anatoxine tétanique*. Ann. Inst. Past., 1925, p. 485.

Id. *Receuil de Medécine Vétérinaire*. Vol. 106, 1939. *Sur le Tétanos et sa pathogénie*.

Descombey P. et V. Robin. *Tetanos expérimental chez le chien*. Comptes rend. de la soc. de biol. 1930, t. 103, p. 576-578.

Eisenmenger. *Curieux cas de tétanos oculaire*. Bull. Soc. Centr. Med. Vet. 1914-1915.

Eisler M., Kolle, Kraus, Uhlenhuth. Handb. d. path. Mikrorganismen, 1928, vol. IV, I parte.

Hirt. *Un cas de tétanos localisé chez le cheval*. Schw. Arch. f. Thierheilk., 15 nov. 1924. (Annal in Rev. Gen. Med.).

Huigens. *Observation d'un cas de tétanos du cheval avec localisation initiale dans la région inoculée*. Ann. Med. Ut., 1920.

Gumprecht. *Versuche ueber die physiologiche Wirkung des Tetanusgiftes im Organismus*. Pflügers Arch., 1895.

Marie. *Recherches sur la toxine tétanique*. Ann. Inst. Past., 1897, p. 591.

Marie et Morax. *Recherches sur l'absorption de la toxine tétanique*. Ann. Ist. Pasteur, 1903, pag. 335.

Morpurgo. Scritti Medici I, pag. 467. Unione dei topi in parabiosi.

Palma. *Ricerche sperimentali sulla patogenesi dell'infezione tetanica*. Ann. Ital. di chir., 1933, v. 12, p. 159-180.

Ponomarew A. W. *Zur Frage der Pathogenese des Tetanus und des Fortbewegungsmechanismus des Tetanustoxins langs den Nerven*. Zeitchr. f. d. ges. experim. Med., 1928, t. 61, p. 93-106.

Id. *Sur les Conditions qui modifient la vitesse de propagation de la toxine tétanique dans le nerf*. Comptes rend. de la Soc. de Biol., 1927, t. 97, p. 503.

Sawamura. *Analise d'un travail de par Eisler*. Ann. Inst. Pasteur, 1898.

Vidal. *Contribution à la pathogénie de tétanos*. Comptes rend. de la soc. de biol., 1931, t. 108, p. 187-88.

Wamoscher, Làszlò u. Jànos von Vàsàrhelyi. *Untersuchungen ueber experimentellen tetanus*. Zeitschr. f. Hygiene, 1933, Bd. 115, S. 535.

Roma, 1940 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Volume XLVII Roma, 1° Febbraio 1940 - XVIII Num. 2.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1940

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA E TERAPIA CLINICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore prof. C. FRUGONI.

L'interferometria in endocrinologia

Dott. R. RUBEGNI, assistente.

In un lavoro in collaborazione con Bietti, che è stato oggetto di comunicazione al XV Concilium Ophtalmologicum tenutosi al Cairo nel 1937, ci siamo serviti della tecnica interferometrica di Hirsch per saggiare la funzionalità endocrina in alcune malattie oculari. I risultati di queste ricerche non furono sempre attendibili, ma in genere concordarono abbastanza con i concetti endocrinologici ammessi, spesso in via ipotetica, in questo genere di malattie. In queste condizioni però, quando l'interferometro ci rivelava alterazioni endocrine in soggetti endocrinologicamente muti, non si poteva non restare perplessi sull'esattezza dei risultati, mancandoci ogni possibilità di controllo. Per questo, nella comunicazione, Bietti ed io fummo molto prudenti e ci limitammo ad una esposizione di dati, senza eccessive deduzioni ed interpretazioni. Già in questo lavoro, però, per avere un'idea sull'attendibilità del metodo, praticammo esami in un certo numero di endocrinopatici sicuri, con risultati che ora meglio vedremo. Abbiamo ritenuto quindi interessante aumentare la casistica di questi malati per controllare se ai dati clinici e a quelli forniti dalle comuni ricerche, che di solito si eseguono in casi del genere, corrispondessero o meno le alterazioni rivelate dall'interferometro.

È noto dalle ricerche di Abderhalden che ogni sostanza estranea, introdotta nell'organismo all'infuori della via digerente, provoca la comparsa nel sangue di fermenti (fermenti di difesa) capaci di attaccare la sostanza introdotta. Ora, dato che questi fermenti mancano nel sangue normale, la constatazione della loro presenza può far risalire alla dimostrazione della causa che li ha prodotti. Se si inietta sottocute ad un animale un'albu-

mina qualsiasi, si provoca da parte dell'organismo la formazione di un fermento specifico contro questa albumina capace di trasformarla in peptone. Così, mentre un siero normale, in presenza di questa albumina, dà una deviazione determinata del piano di polarizzazione che resta costante, nel miscuglio della stessa albumina col siero dell'animale in precedenza iniettato avviene un cambiamento di concentrazione per solubilizzazione dell'albumina, rivelato da un'accentuazione progressiva della deviazione del piano di polarizzazione. Per completare questa dimostrazione ottica del fenomeno e precisare che si tratta di una trasformazione dell'albumina in peptone, Abderhalden pose il miscuglio in un apparato di dialisi: i peptoni e gli aminoacidi sono dializzabili e se ne può svelare la loro presenza chimicamente nel dializzato. Ammessa quasi universalmente la produzione nel sangue di questi fermenti di difesa, in seguito all'introduzione non per via digestiva di sostanze estranee (non solo albumine, ma anche grassi e idrati di carbonio) all'organismo normale, restava da definire appunto il concetto di sostanza estranea all'organismo. Come tali, oltre naturalmente alle sostanze che non fanno parte integrante dell'organismo sano, andavano considerati composti per lo più di natura proteica, che possono trovarsi o formarsi nel corpo umano in speciali condizioni. Così Abderhalden, dimostrando la presenza di fermenti antiplacentari nella donna gravida, stabiliva la possibilità della diagnosi di gravidanza mediante la ricerca di questi fermenti. Ulteriormente poteva dimostrare che tumori e organi in speciali condizioni patologiche erano capaci di secernere albumine che, non facendo parte dell'organismo sano, si comportavano come albumine estranee, provocando la formazione di fermenti di difesa, la cui ricerca permetteva la diagnosi di neoplasie o di lesioni viscerali, tubercolari o luetiche. Oltre a questo, ogni versamento ematico con produzione di ematomi, ogni distruzione di tessuti risultante da traumatismi accidentali o chirurgici, attraverso un riassorbimento di derivati proteici, si dimostravano capaci di determinare la comparsa di fermenti contro i vari tessuti disgregati. Si andava così slargando di molto il concetto di sostanza estranea all'organismo, finchè Hirsch, con una tecnica che permetteva osservazioni più precise, riusciva a dimostrare che anche le ghiandole a secrezione interna, normali o patologiche, determinavano egualmente la formazione di fermenti specifici per ciascuna di esse. Hirsch infatti pensò di perfezionare la tecnica di Abderhalden, sia per quanto si riferiva a substrati, sia per l'apprezzamento della reazione fermentativa. Con una tecnica personale quest'A. arrivò ad una standardizzazione del metodo di estrazione e di purificazione dei substrati con la fabbricazione dei così detti « opzim » (Organ Pulver zur Interferometrischen Messungen) di cui in genere si servono tutti gli AA. che lavorano sull'argomento.

Per l'apprezzamento della reazione fermentativa, rivelata da un aumento della concentrazione del siero, per la dissoluzione in esso dei prodotti di disintegrazione del substrato, Hirsch introduceva nel 1914 l'uso dell'interferometro. Con questo apparecchio, basato sull'interferenza degli spettri, capace di apprezzare differenze di indice di rifrazione raggiungenti il settimo decimale, si era in grado di poter misurare le più piccole reazioni fermentative. Sorse così la tecnica interferometrica della reazione di Abderhalden, che trovò non pochi oppositori che la accusarono di infinite cause di errore dovute in gran parte all'eccessiva sensibilità e alla delicatezza del metodo.

Ora la tecnica interferometrica è veramente delicata, ma certamente non più di tante altre di microchimica, che si eseguono correntemente in laboratori sufficientemente attrezzati. Hirsch e i suoi collaboratori hanno fornito una descrizione accuratissima del metodo, del quale hanno studiato tutte le possibilità di errore: attenendosi a queste norme non si incontreranno difficoltà eccessive e si potranno ottenere risultati in accordo con quelli del creatore del metodo. Alle obbiezioni rivolte da molti AA. (Strek e Kaufmann, Durupt, Laroche e Grigaut, Grigaut e Bettend, ecc.) che la sensibilità del metodo mettesse in evidenza fenomeni fisico-chimici di absorbimento e di adsorbimento risultanti dal contatto siero + « opzim », Hirsch potè rispondere col dimostrare, senza negare la possibilità di interferenze fisicochimiche di trascurabile entità, che gli « opzim » non modificano la concentrazione del siero per un'azione di rigonfiamento e per sottrazione di acqua. Del resto con le tecniche dei « valori ghiacciaia » consigliate da Durupt, Wadel ed altri, si era in grado, volendo ottenere una maggiore precisione, di escludere questa componente aspecifica della reazione.

Contro le obbiezioni poi che le modificazioni lette all'interferometro fossero l'espressione di fatti di autolisi, Hirsch poteva dimostrare che se il siero non è in presenza di « opzim », il suo indice interferometrico non si modifica, per quanto lunga sia la sua permanenza in termostato. Alla tecnica di Hirsch poi si mossero le critiche generali che erano state fatte al principio di Abderhalden. Si mise in dubbio la specificità dei fermenti, condizione indispensabile perchè la reazione abbia un significato, si criticò la natura dei substrati denaturati dal trattamento e composti oltre che del tessuto specifico, di una quantità di altri componenti non specifici (tessuti di sostegno, vascolari ecc.).

A tutte queste difficoltà Abderhalden, Hirsch e i loro collaboratori risposero con argomentazioni e dimostrazioni sempre ingegnose, anche se talora non completamente convincenti. Non abbiamo potuto che accennare sommariamente a questa notevole mole di lavori sul valore e sull'attendibilità della tecnica interferometrica di Hirsch in genere, già che un esame più addentrato nella questione ci avrebbe portato troppo oltre.

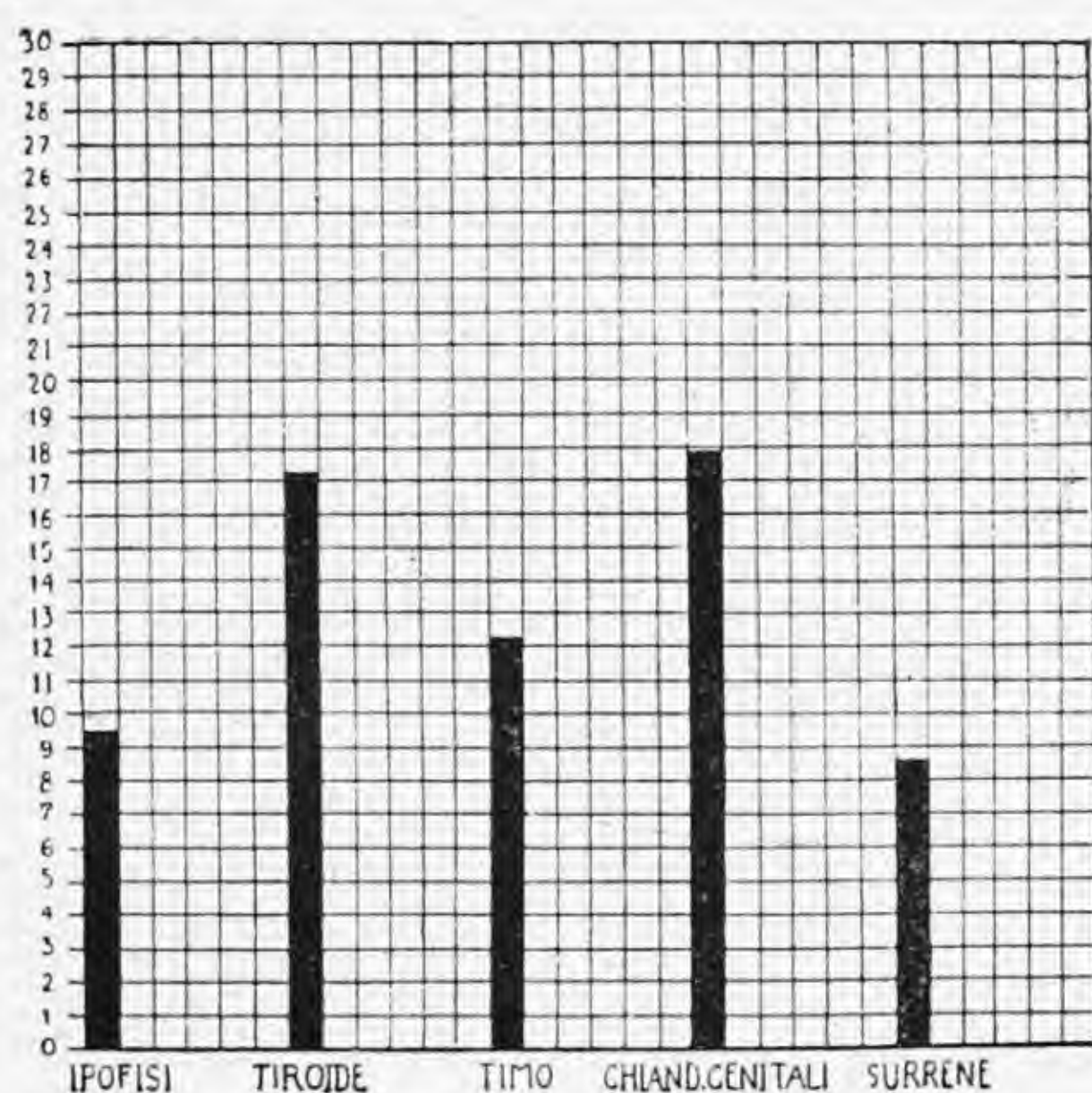
Ci limiteremo solo a qualche altra considerazione sull'applicazione del metodo in endocrinologia. Date le premesse di Hirsch. qualcuno potrebbe essere portato a credere che con l'interferometria tutti i problemi endocrinologici avrebbero trovato la loro soluzione. Per il fatto che si misuravano i fermenti corrispondenti a ciascuna ghiandola, si poteva supporre che si riuscisse a misurare senz'altro l'attività ghiandolare e a dare alle espressioni iperfunzione ed ipofunzione dei valori numerici assoluti. Siamo invece molto lontani da queste ottimistiche previsioni ed anche i fautori del metodo confessano che persino il problema più semplice, quello che consiste nel misurare il valore del funzionamento di una ghiandola in particolare e di accertare se la sua secrezione è in eccesso o in difetto o comunque alterata, non è ancora risolto. La prima difficoltà che si incontrò in questo senso fu quella di stabilire i valori normali di fermentazione per le singole ghiandole. Le prime ricerche di Abderhalden avevano dimostrato la comparsa di fermenti di difesa solo in casi patologici o in certe condizioni fisiologiche, come la gravidanza, in cui l'equilibrio umorale risultava evidentemente turbato. Ma in condizioni perfettamente normali era da aspettarsi un'azione fermentativa del siero contro le diverse ghiandole a secrezione interna? Che all'interferometro risultasse anche normalmente una certa attività di attacco del siero

verso i vari « opzim », non voleva dir molto, ed anzi il fatto poteva rappresentare un punto debole per i sostenitori del metodo. Così per alcuni la degradazione degli « opzim », che avviene con un siero normale, sarebbe la riprova dell'esistenza di un quoziente di aspecificità del metodo, spiegabile con modificazioni fisico-chimiche, naturalmente di grado diverso a seconda dei diversi substrati: se così, tutti i valori ottenuti con un siero normale non rappresenterebbero altro che l'entità di processi fisico-chimici aspecifici e non di natura fermentativa. Per i sostenitori del metodo invece si tratterebbe, anche in condizioni normali, di una vera azione fermentativa, magari a spese della frazione non specifica dell'« opzim », rivelata dalla grande sensibilità dell'apparecchio. Comunque si voglia interpretare il fenomeno, è certo che anche il siero di individui clinicamente normali, subisce a contatto con i vari substrati endocrini, modificazioni di varia entità, dimostrabili con l'interferometro, di cui è necessario stabilire la portata per essere in grado di apprezzare le variazioni patologiche. Un lavoro fondamentale in questo senso, basato su un'ampia casistica di individui normali, è quello di Zimmer, Lendel e Fehlow. Dallo studio di questi casi normali, risultava l'impossibilità di stabilire una cifra assoluta per ogni ghiandola: non solo nei diversi individui si avevano valori differenti per la stessa ghiandola, ma anche nello stesso individuo in esami successivi si potevano osservare valori disparatissimi. Gli AA. si resero allora subito conto della necessità di sostituire allo studio di una ghiandola isolata lo studio comparativo di più ghiandole. Così in tutti i soggetti furono saggiati sistematicamente con la tecnica solita i cinque « opzim » seguenti: ipofisi, tiroide, timo, ghiandola sessuale e surrene (1). Si ottenne così un diagramma, il così detto « profilo » normale di Lendel in cui risultava una degradazione dell'estratto ipofisario e di quello surrenale approssimativamente della stessa entità, una degradazione dell'estratto ipofisario e di quello surrenale approssimativamente della stessa entità, una degradazione dell'« opzim » tiroideo e di quello delle gonadi all'incirca doppia dei valori osservati per l'ipofisi e il surrene, mentre i valori del timo risultavano intermedi a quelli dei due gruppi ghiandolari precedenti.

Come è evidente nel diagramma riprodotto che rispecchia i valori medi osservati da Zimmer e Coll., da Hirsch, e anche in Italia da Monacelli e Riccioni, riunendo l'estremità delle due colonne verticali corrispondenti all'ipofisi e al surrene da un lato, alla tiroide e alle gonadi dall'altro, si ottengono con la linea basale tre orizzontali separate da intervalli approssimativamente eguali: l'ipofisi e il surrene si arrestano alla seconda orizzontale, la tiroide e la ghiandola sessuale alla terza, mentre il timo corrisponde all'intervallo fra la seconda e la terza linea. Con l'abitudine invalsa di considerare le ghiandole nell'ordine suddetto, il profilo normale avrebbe quindi un andamento ad M. Ogni sua modificazione deporrebbe per uno stato patologico, mentre rientrerebbero nella norma tutte le curve in cui risultano conservati i rapporti descritti, anche con valori assoluti sensibilmente superiori o inferiori a quelli riportati nel diagramma. Negata quindi ai valori assoluti ogni im-

(*) I valori possono essere espressi o in cifre che rappresentano le divisioni del tamburo dell'interferometro (valori tamburo) o in percento d'albumina dislocata e trasformata in peptoni. Le cifre medie normali adottate da Hirsch, che sono poi quelle alle quali ci riferiamo, espresse in percentuale di degradazione in peptone delle albumine degli opzim, sono le seguenti: ipofisi totale 9,44; ipofisi anteriore 8,63; ipofisi posteriore 10; tiroide 17,14: timo 12,20; gonadi 17,87; surrene totale 8,62; surrene corticale 9; surrene midollare 9,52; paratiroide 10,40; pancreas 16,80.

portanza, tutto dipenderà dai valori relativi. Lo schema di Lendel corrisponde, secondo Girard all'equilibrio endocrino sia dei normali come anche degli endocrinopatici che, per effetto di trattamento o per fatti compensativi, detto equilibrio abbiano ritrovato. Molti AA. hanno confermato l'andamento della curva di Lendel ed anche in Italia Monacelli e Riccioni hanno ottenuto, in 67 individui normali, curve dello stesso tipo e valori pressochè eguali a quelli riferiti dagli AA. tedeschi: l'unica differenza riguardava il timo che mostrava un attacco fermentativo più elevato. Qualche AA. però non è d'accordo neppure su questi valori normali, non solo in senso assoluto ma anche comparativo. Così anche recentemente Knopf, in una critica del metodo, nega la possibilità di stabilire una curva normale. In genere però su questo punto si è abbastanza d'accordo, anche se il significato del fenomeno non è del tutto precisato.

IPOFISI TIROIDE TIMO GHIAND.GENITALI SURRENE

Ora la curva può risultare alterata per eccedenza o per difetto dei singoli valori. Un certo grado di oscillazione, pari a 2-3 divisioni di tamburo, secondo Zimmer, però può essere considerato come fisiologico o come margine di errore del metodo, nel caso di valori medi: tale margine potrà essere aumentato per i valori alti. In queste condizioni, e più ancora nelle curve ad andamento basso, i rapporti fra i valori delle varie ghiandole sono più difficili ad apprezzarsi. Dall'esperienza degli AA., che si sono occupati dell'argomento, risulterebbe che i valori singoli elevati hanno un significato patologico, in genere nel senso di una ipofunzione. Non si è invece d'accordo sull'interpretazione dei valori singoli bassi: per alcuni sarebbero normali, per altri corrisponderebbero ad un'iperfunzione ghiandolare. Ma anche nell'apprezzamento dei singoli valori fermentativi elevati, che in genere sono riconosciuti per patologici, accanto a chi parla decisamente di ipofunzione, c'è chi, compreso Hirsch, consiglia il termine più prudente di disfunzione. Il concetto è più vago, ma forse più corrispondente alla realtà, quando si pensi alla complessità delle funzioni e degli ormoni di ogni glandola che, in uno stesso momento, può presentare segni di iper e di ipofunzione. In questo modo secrezioni scarse o eccessive, spesso viziate, sarebbero capaci di provocare in circolo la formazione di quei fermenti di difesa che all'interferometro si rivelano con i più alti valori di attacco. Quindi disfunzione e non insufficienza o ipercrinia, se anche i valori elevati secondo la maggioranza deporrebbero nel senso di una ipofunzione. Da quanto si è detto una

curva può risultare alterata nel suo andamento per la presenza di valori alti o bassi a carico di una ghiandola isolata o di un gruppo di ghiandole. Si stabiliranno così delle deformazioni di vario tipo del su descritto profilo normale, spesso di difficile interpretazione. Così si hanno talora delle curve in cui i valori normali, almeno secondo lo schema di Lendel, si alternano a valori bassi. La curva è allora alterata, ma a carico di quale elemento? Se anche i valori bassi si ritengono normali, la risposta non è facile, e l'unica possibilità interpretativa è che si tratti di una curva bassa in cui come patologici devono considerarsi i valori più elevati apparentemente normali. Altrimenti la deformazione della curva non potrà che dipendere dai valori bassi, che necessariamente dovranno essere considerati come patologici. Si comprende quindi come spesso la lettura delle curve risulti tutt'altro che facile e ci si possa trovare imbarazzati di fronte a risultati che, secondo le premesse ricordate, dovrebbero essere definiti patologici.

Se sulla realtà di un quadro interferometrico normale dal lato endocrino si ha l'accordo della maggioranza degli AA., le opinioni invece divengono assai divergenti, quando si entra nella valutazione dei quadri patologici. Qui le critiche, favorite da risultati spesso inspiegabili, hanno trovato campo aperto ed hanno seriamente minacciato l'attendibilità del metodo. A parte le ricerche sperimentali sugli animali, fra le quali ricordiamo quelle di Laurent-Gerard e Simonnet, che non riuscirono a modificare in modo sensibile l'attività fermentativa del siero con procedimenti destinati a turbare le funzioni endocrine (soppressione di secrezione, ablazione di ghiandole, inoculazioni massive di ormoni), resta tutta una serie di risultati che veramente lasciano molto perplessi. Innanzi tutto, contrariamente al presupposto della specificità dei fermenti, risultava che il siero, indipendentemente dal sesso, attacca ambedue gli estratti di testicolo e di ovaio, sia pure in modo ineguale e con un'intensità un po' più forte per la ghiandola corrispondente al sesso del soggetto esaminato. D'altra parte, accanto a curve che depongono per una funzione sessuale normale in un soggetto castrato o con testicoli atrofici, si hanno quadri interferometrici di compromissioni plurighiandolari in individui senza segni clinici di endocrinopatia. Non sono certo risultati di poco conto, ma di essi i fautori del metodo credettero dare la spiegazione adatta. Così l'attacco da parte di un siero delle due gonadi sia maschile che femminile fu giustificato con la comune origine embrionaria delle ghiandole sessuali; il riscontrare curve normali in soggetti privi di una ghiandola fu attribuito all'esistenza di fenomeni di compenso; e d'altra parte la comparsa di curve patologiche, in individui non chiaramente endocrinopatici, si considerò dovuta alla sensibilità dell'apparecchio, capace di svelare endocrinopatie latenti.

Come si è già detto, le giustificazioni di questi paradossi, potranno essere più o meno ingegnose, ma non sono sempre convincenti. Forse ancora la causa più probabile di certi risultati sorprendenti consisterà in errori di manualità o di interpretazione, dato che la tecnica è veramente un po' delicata e la lettura dei risultati spesso difficile.

Comunque non sorprende come, accanto ai sostenitori del metodo, esista un numero considerevole di AA. (ricordiamo fra gli altri Rathery e Laurent-Gérard, Laroche e Grigaut, Knopf) che negano in base ai loro risultati ogni attendibilità alla ricerca.

In Italia non si è molto lavorato sull'argomento. Lo studio più importante negli individui sani è quello di Monacelli e Riccioni che hanno stabilito

la curva normale, in accordo quasi completo coi risultati di Hirsch, di Lendel, ecc.. Successivamente Riccioni si è occupato delle variazioni del quadro interferometrico nei vari temperamenti e in relazione alla provenienza etnologica di individui sempre normali, studiando anche i rapporti fra i risultati interferometrici e il metabolismo basale. Oltre a queste ricerche in individui clinicamente normali, non sono stati pubblicati in Italia che pochi lavori e tutti in campo specialistico. D'Avanzo in ginecologia, Riccioni e Santori in dermosifilopatica, Bietti e Rubegni e successivamente Bietti in oculistica, si sono serviti del metodo interferometrico per saggiare la funzionalità endocrina, con risultati spesso coerenti con le concezioni generalmente ammesse. Non da questo genere di lavori però può derivare la conferma o meno del valore del metodo, ma solo dal confronto dei risultati con quadri clinici netti. In questo senso abbiamo orientato le nostre ricerche, aumentando, come si è già detto, una casistica, che in parte era stata pubblicata nella comunicazione in collaborazione con Bietti.

Abbiamo adottato nelle nostre esperienze la tecnica originale di Hirsch, servendoci degli « opzim » da lui preparati nella solita confezione.

Per non appesantire troppo il lavoro, rimandiamo ai lavori di Hirsch e di Durupt per tutto quello che si riferisce alla tecnica originale a cui ci siamo strettamente attenuti.

AFFEZIONI IPOFISARIE.

Caso I. — M. G., a. 43, m. Acromegalia, diabete ipofisario.

Anamnesi familiare: La madre, morta per diabete, ebbe 8 gravidanze a termine e 3 aborti, di cui 2 con espulsione di feti macerati.

Anamnesi fisiologica: Abuso nel bere e nel fumare.

Anamnesi patologica: A 17 a. malaria. Da 9 anni si è accorto che le mani e il viso, specie labbra, naso, zigomi, arcate sovraorbitarie, andavano aumentando di volume: la voce si era fatta cavernosa: il potere sessuale andava diminuendo, fino ad un'impotenza completa. Da un anno polidipsia e poliuria (sui 6-7 litri nelle 24 ore) e constatazione di una glicosuria del 47 ‰: insieme astenia notevole, perdita dei denti e diminuzione del visus.

E. O.: Nulla a carico dei vari organi e apparati, tutta l'obbiettività limitandosi a un quadro abbastanza completo di acromegalia. Facies caratteristica con naso grosso, sporgenza delle arcate sovraorbitarie e degli zigomi, prognatismo accentuato: le labbra sono voluminose specie l'inferiore. Notevole macroglossia. Cifosi dorsale. A carico degli arti ingrossamento a batocchio delle dita, evidente alle mani e meno ai piedi, in cui solo l'alluce è particolarmente voluminoso.

Ricerche. — *Es. urine*: Glicosuria giornaliera dal 20 al 100 ‰ senza acetonuria: diuresi dai 4 ai 12 litri nelle 24 ore; *R. W.* ++++; *Azotemia* 0,42 ‰; *Cloruremia* 5,20 ‰; *Colesterinemia* mgr. 300 %; *Glicemia* 3,71 ‰; *Metabolismo basale* + 32 %.

Curva glicemica sotto insulina (10 d. u. di insulina): prima 3 ‰; dopo 1/2 ora 2,96; dopo 1 ora 2,85; dopo 1 ora e 1/2 2,80; dopo 2 ore 2,57.

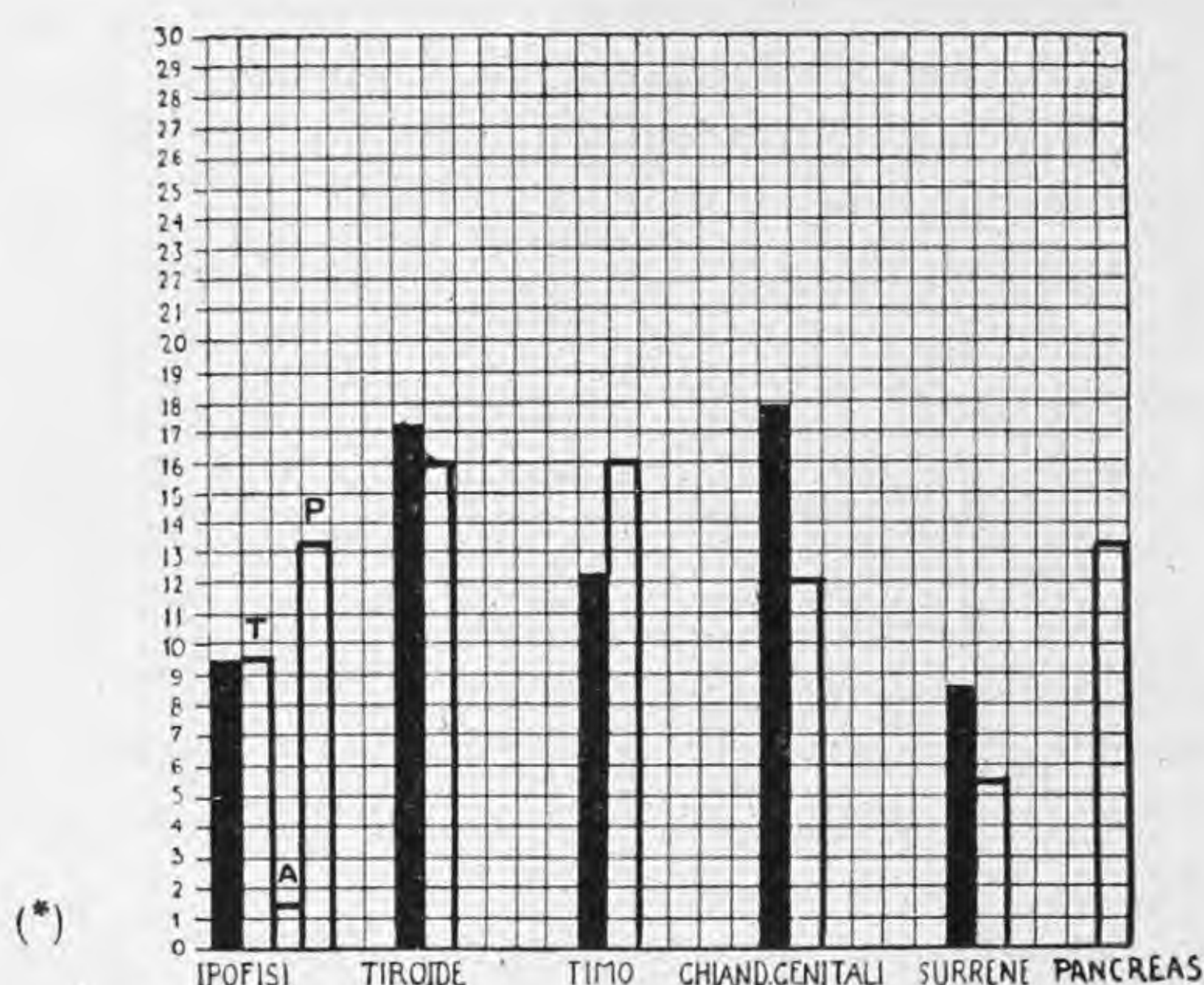
Curva glicemica da carico di glucosio (gr. 0,75 di glucosio per Kg. di peso): prima 3,71 ‰; dopo 1/2 ora 3,69; dopo 1 ora 3,86; dopo 1 ora e 1/2 3,84; dopo 2 ore 3,82; dopo 2 ore e 1/2 3,49.

Es. otoiatrico: Angina catarrale: ipertrofia tonsillare: rinite cronica ipertrofica.

Es. oculistico: Nulla al fundus: campo visivo normale.

Radiografia cranio: Teca cranica ingrossata. Scarsa visibilità delle suture e dei solchi vascolari. Nulla alla fossa cranica anteriore. Sella rotonda ingrandita, con pavimento molto abbassato e apofisi clinoidee conservate: aditus di ampiezza normale. Seni frontali, etmoidali e sfenoidali piccoli: normali e ben trasparenti i mascellari. Molto sviluppata la mandibola. In sede endosellare immagine debolmente addensata come da parziale calcificazione.

Radiografia mani: Scheletro molto sviluppato. Alle falangette numerose produzioni osteofitiche rivolte verso il basso. Così pure alle epifisi prossimali delle falangine e della falange del pollice D. Posteriormente all'articolazione interfalangea del I dito, calcificazione del tendine flessore. Sesamoidi ben pronunciati.

Esame interferometrico:

Mentre l'ipofisi totale e la posteriore danno valori fermentativi pressochè normali, per l'ipofisi anteriore si ha una cifra particolarmente bassa. Alterati i valori del timo, delle gonadi e del surrene, mentre tiroide e pancreas risultano normali. La risposta in questo caso non poteva essere più precisa, già che, a parte il valore abnorme per l'ipofisi anteriore, le alterazioni risultanti a carico del timo, delle gonadi e dei surreni concordavano con le compromissioni endocrine possibili nell'acromegalia. Non corrispondeva invece il valore normale della tiroide al metabolismo basale elevato. Anche il pancreas risultava pressochè normale, nonostante la sindrome diabetica, ma, come è noto, non si riesce sempre a mettere in rapporto la glicosuria e il diabete degli acromegalici con alterazioni di questa ghiandola. Nel complesso quindi il metodo interferometrico ha, nel caso in questione, fornito dati in accordo col quadro clinico e con le cognizioni correnti sulla malattia.

Caso II. — P. P., a. 43, m. Acromegalia.

Anamnesi familiare: Negativa.

Anamnesi fisiologica: Normali i primi atti e lo sviluppo. Solo a 20 a., in occasione della visita medica, si accorse per la meraviglia degli altri dell'acromegalia. Forte bevitore, fu fino a qualche anno fa di forza superiore alla norma: da qualche tempo però le sue forze sono andate diminuendo.

Anamnesi patologica: Non lues nè malattie veneree. Nel 1917, durante la guerra, bronchite e gastroenterite. Da circa 12 a. si è iniziata una cifosi e un incurvamento dello sterno che sono andati progressivamente aumentando. Da allora diminuzione progressiva delle forze. Non poliuria nè polidipsia, non disturbi della vista. Qualche tempo fa notevole sonnolenza. Da un mese circa considerevole diminuzione del desiderio e della vis coeundi. A detta del p. le mani sarebbero state in passato di dimensioni anche maggiori delle attuali.

E. O.: Soggetto megalosplancnico. Cranio dolicocefalo, di dimensioni superiori alla norma. Sviluppo dello scheletro della faccia sproporzionato a quello del cranio: particolarmente ingrossata la mandibola. Naso grosso e allungato. Labbra tumide. Non macroglossia. Notevole cifosi dorsale: sterno incurvato a convessità anteriore: accentuazione delle angolature costali. Mani di dimensioni molto superiori alla norma; sopratutto in larghezza: le dita hanno un diametro quasi doppio del normale. Anche i piedi risultano abnormemente sviluppati. Unghie striate longitudinalmente. Nulla di notevole a carico dei vari organi e apparati.

Ricerche. — *Es. oculistico*: Fundus e campo visivo normali.

Radiografia cranio: Teca ingrossata: non aumento delle impressioni digitate. Seni frontali, mascellari, etmoidali grandi e trasparenti: sfenoidali ridotti al prebasi-sfenoide. Sella notevolmente ingrandita in basso e posteriormente, con pavimento abbassato al

(*) In questa, come nelle figure seguenti, in nero i valori medi normali secondo Hirsch, Zimmer, ecc., in bianco i valori trovati nei singoli casi.

piano sfenoidale, con dorsum sottile e spinto posteriormente: aditus ingrandito: clinoidee anteriori conservate. Nulla alla fossa cranica posteriore.

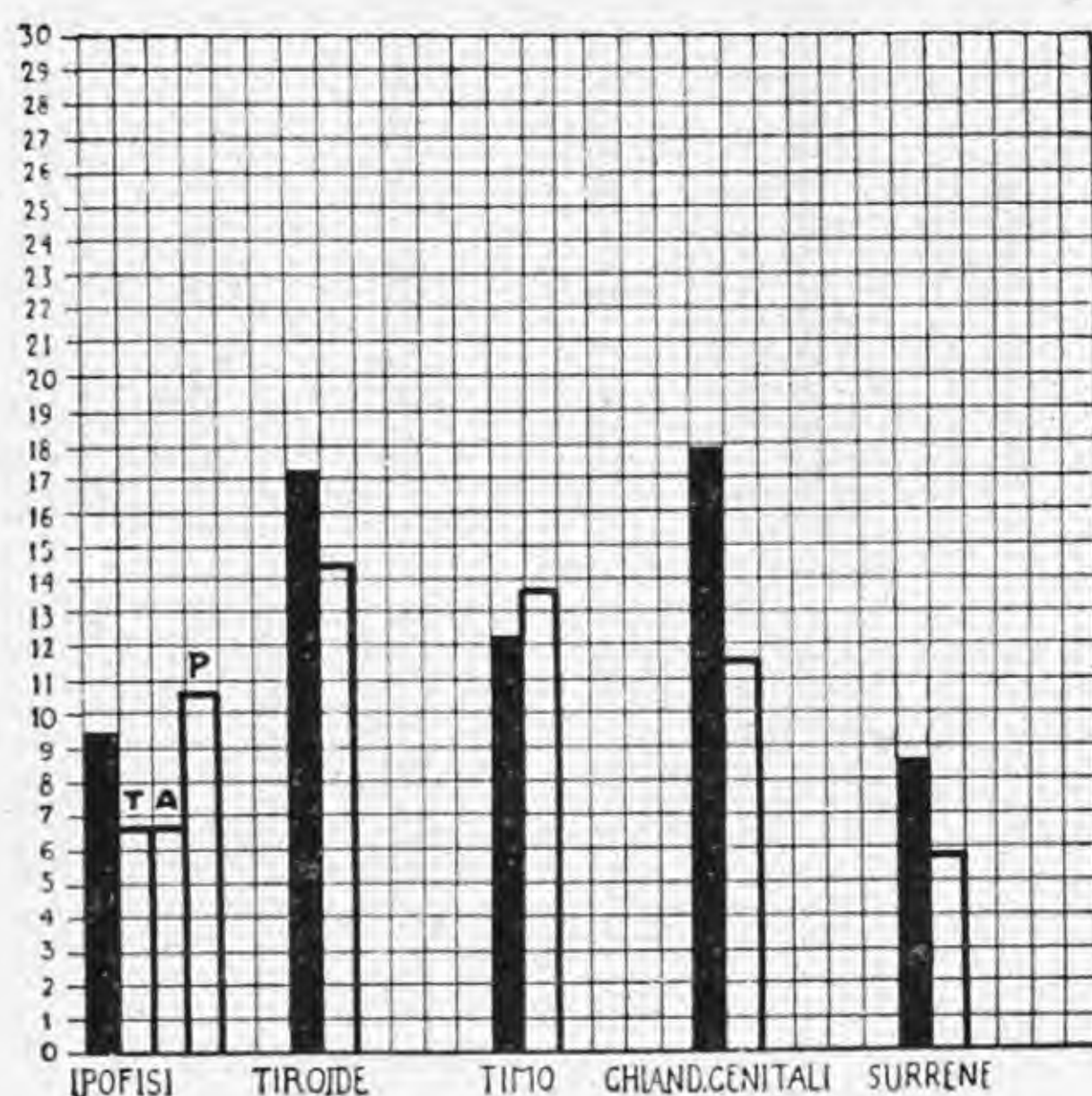
Radiografia mani: Apparato scheletrico notevolmente sviluppato, decalcificato in toto: alle falangi si nota calcificazione delle inserzioni tendinee. Qualche accenno a fatti di artrosi.

Radiografia colonna vertebrale: Cifoscoliosi evidente. Corpi vertebrali normali. Fatti notevoli di artrosi deformante con osteofitosi marginale.

Metabolismo basale: + 49%.

Curva glicemica da carico di glucosio (gr. 0,75 per kg. di peso corporeo): prima 0,96‰; dopo mezz'ora 1,27; dopo 1 ora 1,37; dopo 1 ora e mezza 1,25; dopo 2 ore 0,97; dopo 2 ore e mezzo 0,80; dopo 3 ore 0,84.

Esame interferometrico:

IPOFISI TIROIDE TIMO GHIAND. GENITALI SURRENE

Complessivamente valori un po' bassi per l'ipofisi, sia totale che anteriore, per le gonadi e per il surrene, analogamente a quanto era stato osservato nel caso n. 1. Anche qui non corrispondenza fra il valore normale della tiroide e il metabolismo basale. Nell'insieme però risultati abbastanza in chiave col quadro morboso.

Caso III. — B. M., a. 15, m. Nanismo ipofisario.

Anamnesi familiare: Negativa.

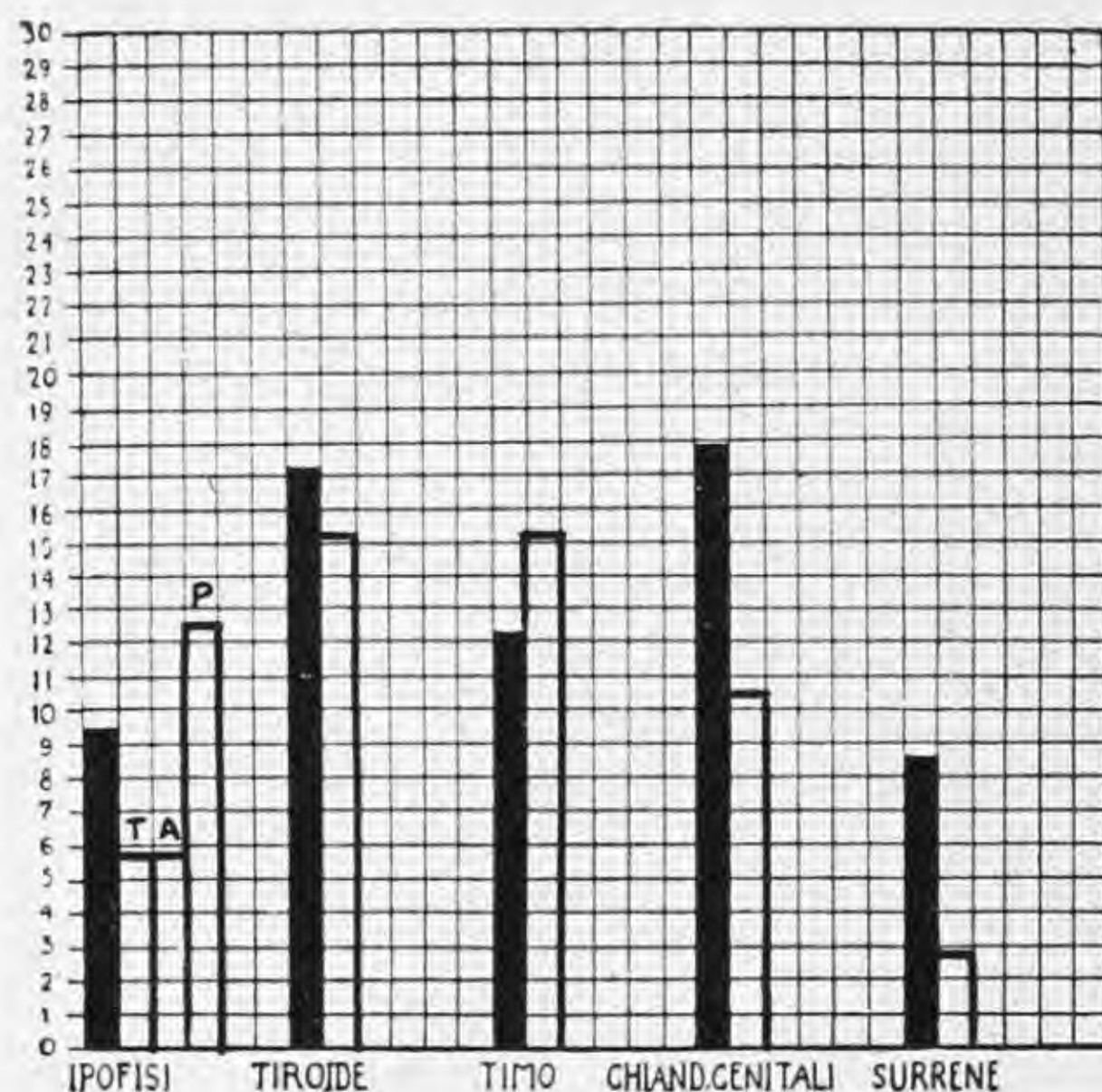
Anamnesi fisiologica: Sestogenito a termine da parto eutocico, ebbe allattamento materno. Sino all'età di circa un anno il suo sviluppo procedette regolarmente: la deambulazione si compiva bene e senza appoggi. Verso quest'epoca, e in coincidenza con un episodio di convulsioni generalizzate, che durò con tre attacchi solo per un giorno senza esiti neurologici, iniziò l'arresto di sviluppo. Il bambino camminava con difficoltà, tanto da richiedere un appoggio, era impacciato nei movimenti e sopratutto non cresceva nè in peso nè in statura in proporzione all'età. Lo sviluppo psichico e la loquela pare procedessero normalmente. Non si hanno invece notizie precise sull'andamento della dentizione: la seconda pare sia iniziata sui 7 a. Il bambino verso quest'epoca fu affidato ad un istituto di cura dove è rimasto sino ad oggi, e quindi perso di vista dai famigliari che non sanno riferire sull'ulteriore sviluppo.

E. O.: Soggetto dell'apparente età di 2 a. a sviluppo scheletrico regolare nelle varie proporzioni. Peso kg. 10,500. Altezza m. 0,89. Facies senile. Pannicolo adiposo scarso. Cute secca sollevabile in fini pieghe. Masse muscolari ipotoniche e ipotrofiche. Sistema pilifero sviluppato solo al capo: assente completamente nelle altre sedi. Voce a timbro infantile: il pianto sembra un vagito. Psiche assolutamente infantile, come di un bambino di 3-4 anni. A carico dei genitali si osserva un pene di dimensioni proporzionate allo sviluppo corporeo e all'età apparente: lo scroto è piccolo e non vi si avverte presenza di testicoli: in regione inguinale S. si palpa un corpicciuolo ovoidale, indolente, piuttosto mobile, che potrebbe essere anche un testicolo trattenuto nel tragitto. A carico dei varî apparati si nota solo un'epatosplenomegalia di discreto grado.

Ricerche. — *R. W.*: Negativa.

Radiografia cranio e ossa lunghe: Cranio ben proporzionato con sella regolare ri-

spetto alle dimensioni del cranio: seni sfenoidali ampi e trasparenti. Nulla a carico delle ossa lunghe. Stato delle cartilagini di accrescimento in relazione con l'età del p.

Esame interferometrico:

La risposta rivela disfunzioni ipofisarie, sia dell'ipofisi totale che del lobo anteriore, genitali e surrenali. In accordo quindi col quadro morboso le prime due: più discutibile invece il reperto della disfunzione surrenale, ove non si ammetta la possibilità di nanismi e di infantilismi in rapporto con una ipofunzione di questa ghiandola.

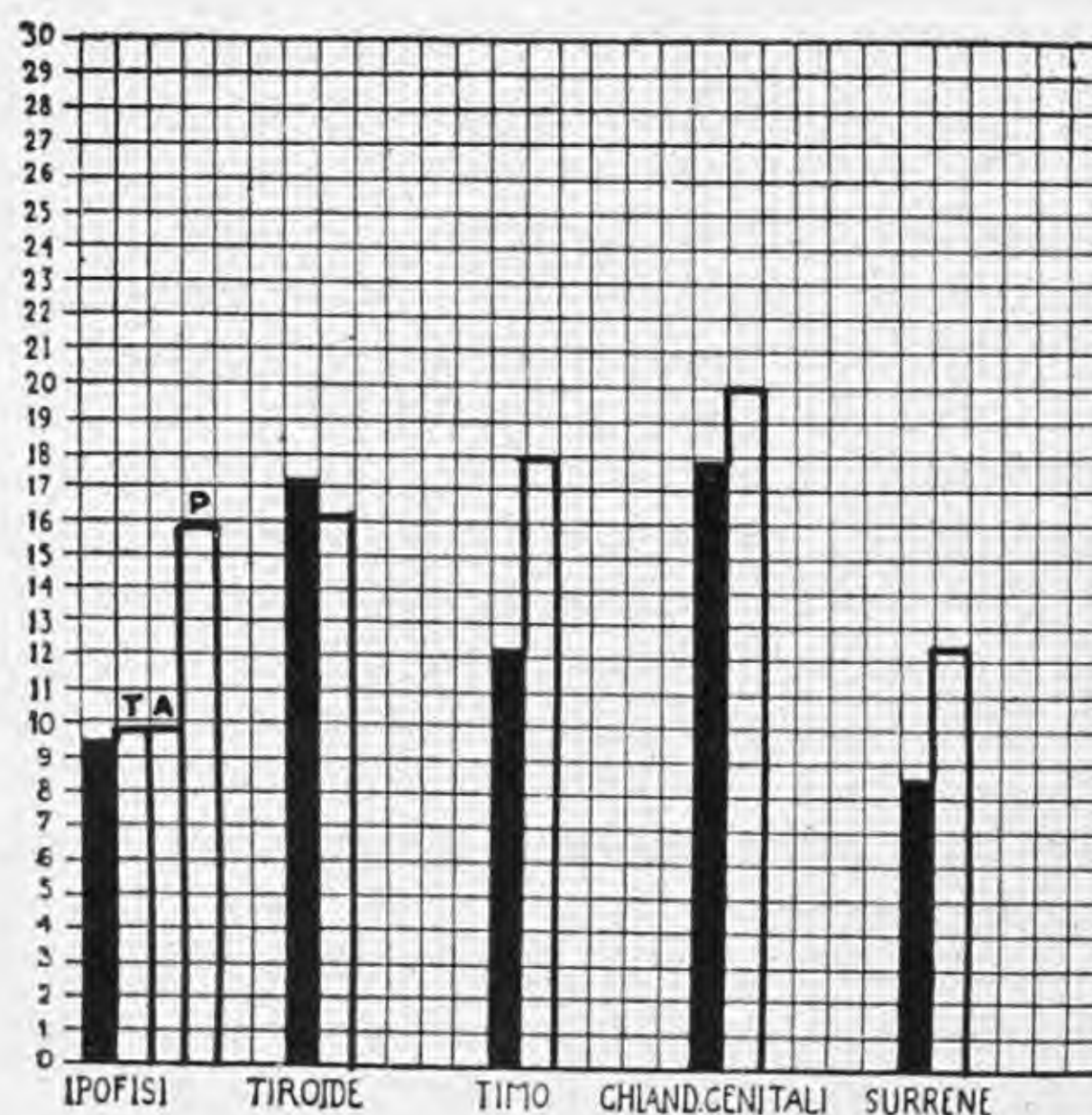
CASO IV. — T. M., a. 34, f. Nanismo ipofisario.

Anamnesi familiare: Negativa.

Anamnesi fisiologica: Nata a termine da parto fisiologico, ebbe allattamento materno e pare anche normali i primi atti. Arresto dello sviluppo somatico sui 7-8 anni. Normale lo sviluppo psichico e l'intelligenza. Non ha mai avuto mestruazioni.

Anamnesi patologica: Nulla di importante.

E. O.: Soggetto con note evidenti di nanismo (v. misure antropometriche) in condizioni generali buone. Facies vecchieggiante. Sensorio integro. Psiche normale in relazione all'età. Pannicolo adiposo normalmente sviluppato e distribuito. Cute piuttosto secca, sollevabile in fini pieghe. Sistema pilifero scarsamente sviluppato nelle comuni sedi. Nulla all'esame dei vari organi e apparati.

Esame interferometrico:

RICERCHE. — *Dati antropometrici*: altezza cm. 118; grande apertura cm. 109; circonferenza toracica cm. 56; altezza sterno cm. 13; altezza xifo epigastrica cm. 5,5; altezza epi-

gastro-pubica cm. 17; diametro bisiliaco cm. 16,5; lunghezza arto superiore (mano esclusa) cm. 34; lunghezza arto inferiore (piede escluso) cm. 51; peso corporeo kg. 17,500.

Calcemia: mgr. 12,8%; *Glicemia*: 0,76‰

Curva glicemica sotto insulina (5 d. u. di insulina sottocute); prima 0,76‰; dopo 15' 0,48; dopo 30' 0,34; per il sopraggiungere di disturbi da ipoglicemia si somministra glucosio.

Metabolismo basale: + 66%.

Esame ginecologico: Utero piccolo, antiflesso, mobile, lateralizzato a S., un po' dolente: nulla agli annessi.

Radiografia ossa lunghe e cranio: A carico del ginocchio destro si notano sui capi ossei strie trasversali di addensamento, come si osservano nei postumi di rachitismo: linee metafisarie normali. A carico del cranio, sella piccola spianata, basisfenoide grande, seno sfenoidale piccolo. Non visibili i seni frontali. Normali gli altri.

I risultati in questo caso sono del tutto discordanti. Normali i valori dell'ipofisi totale e anteriore, si hanno cifre in eccesso per l'ipofisi posteriore e per il timo. Anche la tiroide, nonostante il metabolismo basale elevato, risulta normale. Non si hanno reperti di disfunzione sessuale, contrariamente al dato dell'amenorrea. In complesso quindi il quadro interferometrico non ha corrisposto al quadro clinico.

CASO V. — D. L., a. 10, m. Distrofia adiposo-genitale.

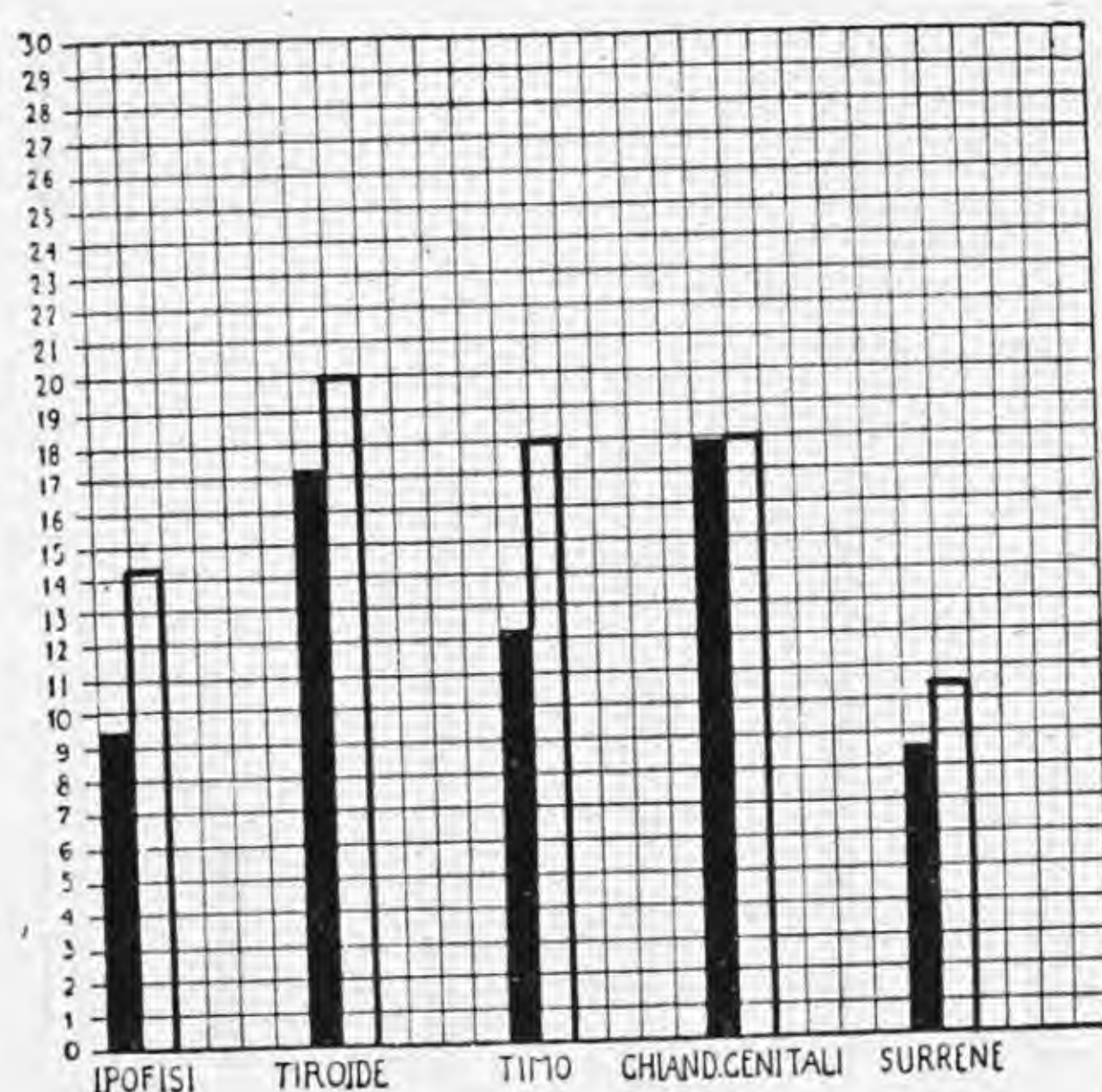
Anamnesi familiare: Negativa.

Anamnesi fisio-patologica: È stato fin dalla nascita sempre piuttosto grasso. Da 3-4 anni però l'ingrassamento si è andato accentuando, tanto da oltrepassare in questi ultimi tempi i 40 kg. Non disturbi visivi nè della diuresi.

E. O.: Soggetto notevolmente adiposo, macrosplancnico, brevilineo. Pannicolo adiposo specialmente abbondante in corrispondenza del volto, regioni mammarie, fianchi e ventre. Pene piccolo: scroto vuoto: non si palpano i testicoli lungo il tragitto inguinale. Nessun accenno ad inizio di crisi pubere.

RICERCHE. — Mancano, trattandosi di malato di ambulatorio.

Esame interferometrico:

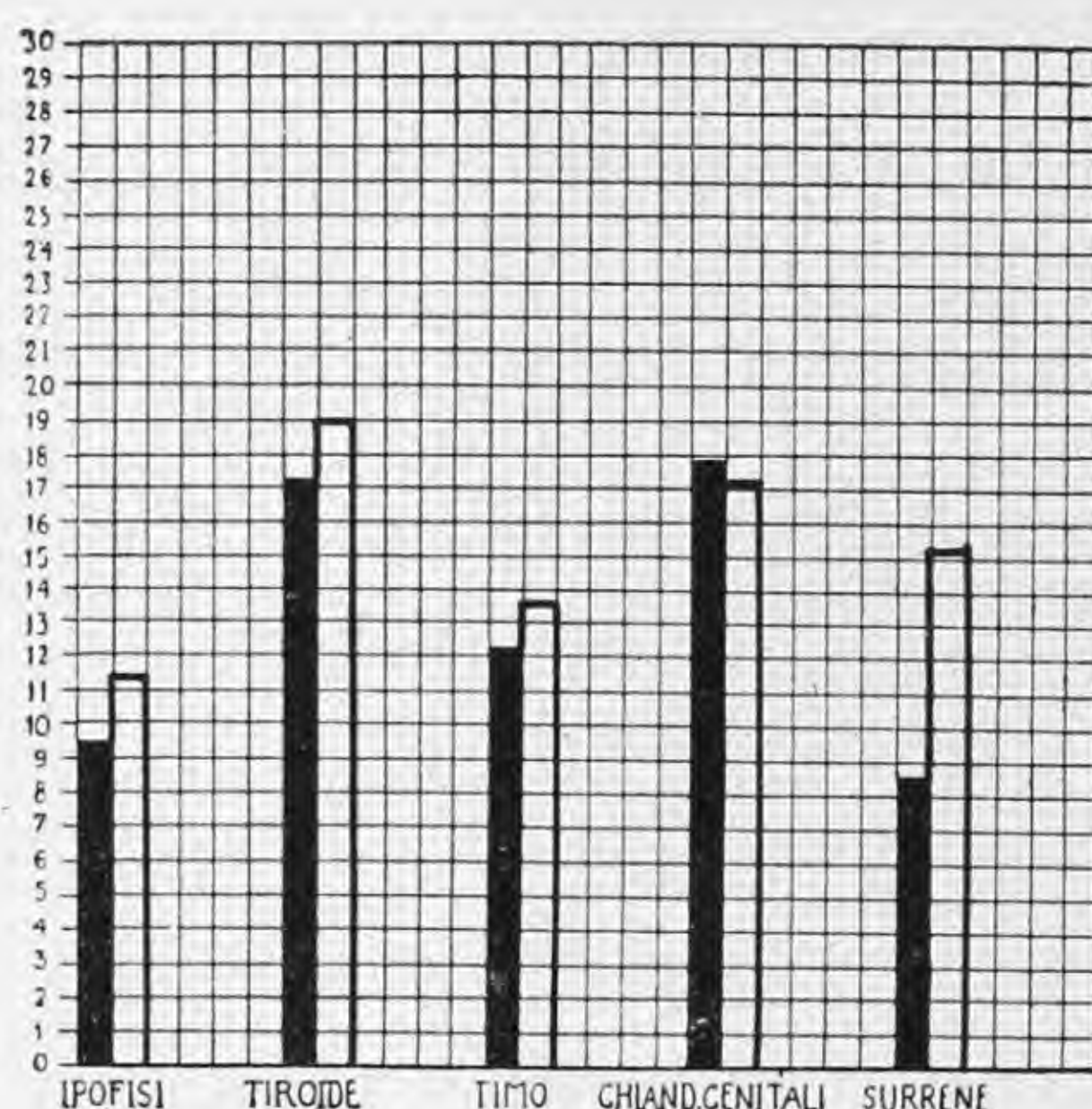
IPOFISI TIROIDE TIMO CHIAND. GENITALI SURRENE

Valori abnormi per l'ipofisi ed il timo in accordo col quadro clinico. Non risulta invece una disfunzione sessuale, analogamente a quanto avrebbero osservato Reichel, Knopf e Reisen.

CASO VI. — F. L., a. 25, f. Diabete insipido.

Anamnesi familiare e fisiologica, anche dal punto di vista dello sviluppo e delle funzioni sessuali, negative. Da 4-5 a., senza cause apparenti, inizio di una polidipsia che si è andata aggravando, fino all'ingestione anche di 10 litri di acqua pro die, con poliuria corrispondente. Non disturbi visivi, nè delle funzioni sessuali.

E. O.: Negativo sia dal punto di vista costituzionale, che riguardo ai vari organi e apparati.

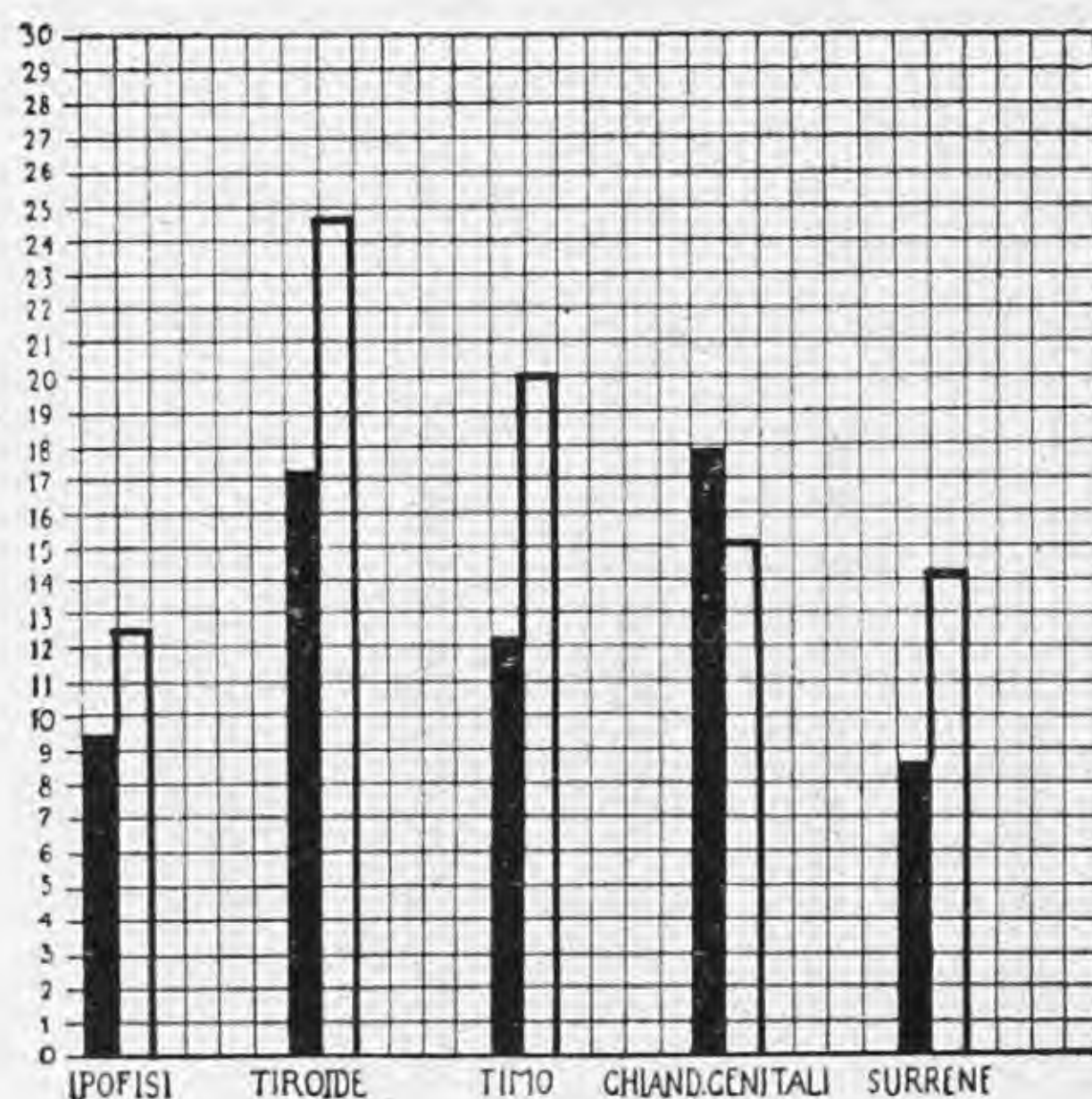
RICERCHE. — Mancano, trattandosi di malato di ambulatorio. Urine a basso peso specifico (1002) senza reperti patologici.

Esame interferometrico:

Valori presso che normali per tutte le ghiandole, tranne che per il surrene. La assenza di una compromissione ipofisaria in questo caso non dice molto, già che potrebbe trattarsi di una forma da lesione primitiva dei centri nervosi infundibolari, senza compartecipazione della ghiandola. Non sapremmo invece renderci conto del valore patologico del surrene.

Caso VII. — F. G., a. 43, m. Sindrome tireoipofisaria.

Anamnesi familiare: Negativa.

Anamnesi fisiologica: Intossicazione professionale da piombo.

Esame interferometrico:

Anamnesi patologica: A 12 anni tifo, a 17 pleurite, a 20 malaria. Da qualche mese il m. accusa ipersonnia, senso di confusione mentale, astenia profonda, periodi transitori di eccitazione. Normale la diuresi. Diminuzione del visus e saltuaria diplopia.

E. O.: Soggetto brachitipo a sensorio e psiche un po' obnubilati. Pannicolo adiposo abbondante a distribuzione di tipo ipofisario. Discreto esoftalmo, più accentuato a D., senza altri segni oculari di distiroidismo. Nulla a carico della tiroide. Lieve tremore delle mani protese.

Ricerche. — *Esame oculistico*: Nulla al campo visivo e al fundus in O. O.

Radiografia cranio: Impressioni digitate ed immagini vascolari pressochè normali; normali i seni mascellari, etmoidali e frontali. Sella affondata, ovalare, di tipo infantile a contorni regolari, con apofisi clinoidee normali. Seni sfenoidali ampi e trasparenti, che occupano quasi tutto il basisfenoide.

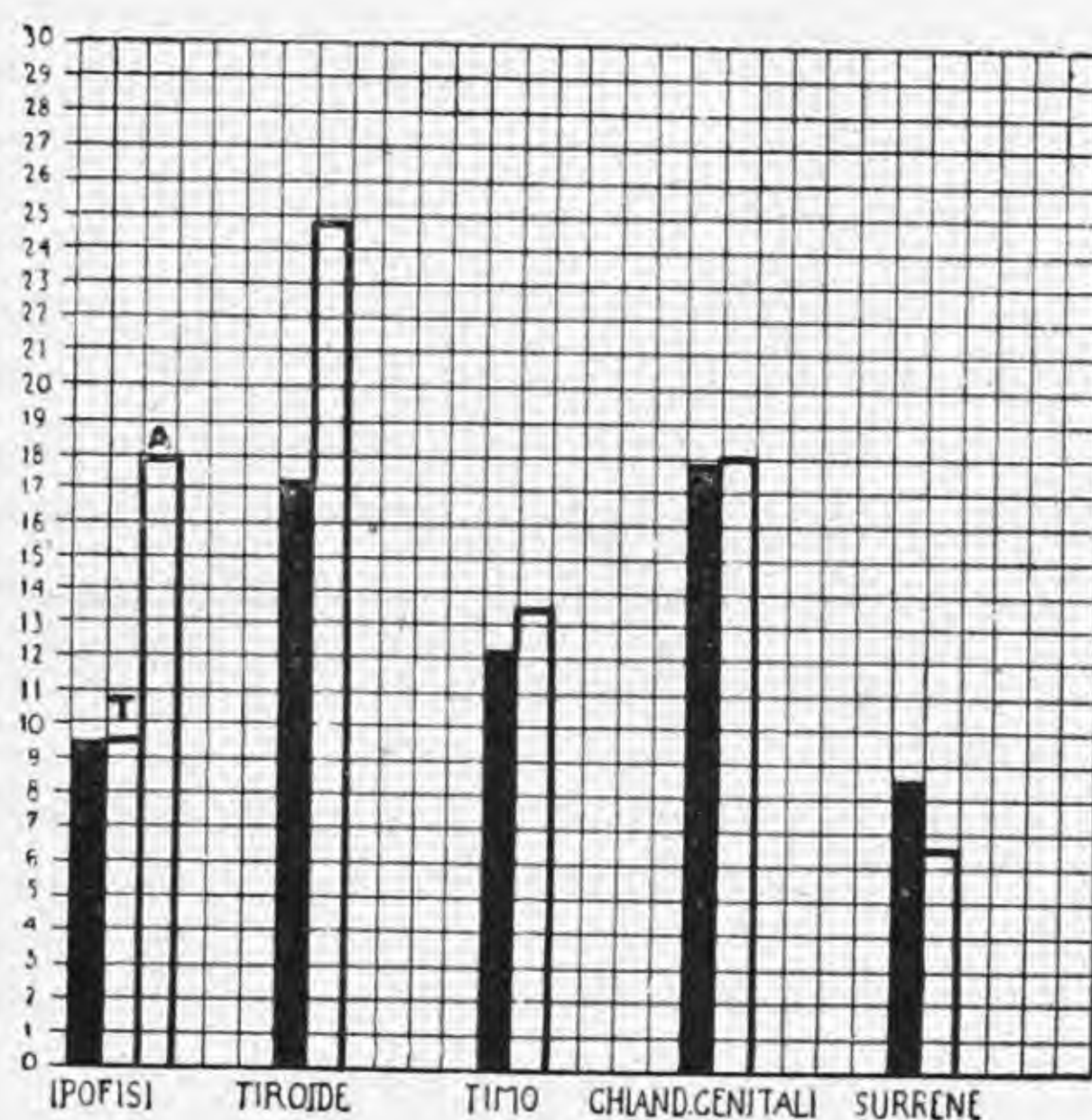
Metabolismo basale: + 26%.

Ci si trova di fronte ad un caso non molto chiaro clinicamente, in cui quindi è difficile accertare una corrispondenza con la risposta interferometrica. In questa risulta evidente una disfunzione tiroidea, in accordo anche col metabolismo basale, e in minor grado una disfunzione ipofisaria. I valori abnormi a carico del timo e del surrene sembrano indicare altre compromissioni endocrine che non risultano clinicamente.

Caso VIII. — D. R., a. 36, m. Tumore dell'ipofisi.

Anamnesi familiare e fisiologica: Negative.

Anamnesi patologica: Praticamente negativa, fino a 3 a. fa. In quest'epoca cambiamento del carattere, comparsa di cefalea prevalentemente frontale, astenia, insonnia, poliuria, diminuzione del visus specie a S, pare con cecità nel campo visivo temporale di questo lato e saltuari episodi di eccitazione psichica, di obnubilamenti, anche con perdita di coscienza, ma senza convulsioni, ogni volta con peggioramento del visus più a S, ma anche a D. In occasione di uno di questi attacchi, un anno fa, perdita completa del visus e forte diminuzione dell'udito con paracusie specie a S. In seguito l'occhio D riacquistò

Esame interferometrico:

parzialmente la vista nel campo visivo nasale, mentre il S. rimase amaurotico, come pure residuò l'ipoacusia a S. Da circa 2 a. il p. ha incominciato a ingrassare prevalentemente all'addome e alla radice degli arti ed ha notato un certo aumento nel volume della scatola cranica. Il volto e le mani sono divenuti congesti e, durante gli attacchi descritti, cianotici. Mai vomito. Non fenomeni di deficit motorio o sensitivo. Non disturbi dell'olfatto. Invece il p. avverte sapore sgradevole per alcuni cibi e appetisce poco il sale. In questi ultimi mesi la diuresi, che era divenuta abbondante, si è ridotta.

E. O.: Soggetto di III costituzione in buone condizioni generali. Cute spessa, liscia, grassa, sollevabile in grosse pliche, poco scorrevole sui piani sottostanti, di colorito brunastro, con strie di slaminature dermiche, rosse, a grande asse verticale, alla radice degli arti e ai quadranti inferiori dell'addome. Apparato pilifero scarsamente sviluppato. Pannicolo adiposo particolarmente abbondante all'addome, ai lombi, alla radice degli arti, alle regioni mammarie. Lieve esoftalmo. Nulla a carico dei vari organi e apparati. Muto anche il sistema neurologico, se si eccettua l'amaurosi a S. e l'emianopsia nasale a D.

Ricerche. — *Es. sangue*: Modica poliglobulia: 5.700.000 con val. glob. 0,84; *R. W.*: negativa; *Pressione arteriosa*: Mx. 176, Mn. 135; *Azotemia* 0,47 ‰; *Glicemia* 0,83 ‰; *Calcemia* mgr. 12 %; *Fosforemia* mgr. 3,02 %; *Curva glicemica da carico* (gr. 0,75 di glucosio per Kg. di peso): glicemia a digiuno 0,92 ‰; dopo 1/2 ora 1,28; dopo 1 ora 1,28; dopo 1 ora e 1/2 1,12; dopo 2 ore 1,19; dopo 2 ore e 1/2 1,21.

Es. oculistico: In O.D. visus pari a 2/50: al campo visivo emianopsia omonima D.; in O.S. percezione di luce. Al fundus in OO. atrofia ottica primaria

Es. otoiatrico: Ipereccitabilità del labirinto posteriore bilaterale, ma prevalente a S. Ipoacusia bilaterale notevole, anch'essa più spiccata a S. Il reperto è tale da far pensare ad una sofferenza delle vie nervose acustiche e vestibolari per lesione indiretta.

Puntura lombare: Liquido acqua di rocca, discretamente iperteso (65 al Claude, p. seduto), senza speciali reperti.

Metabolismo basale: + 17 %.

Radiografia cranio: Teca di spessore normale e solo in qualche punto assottigliata, con impronte digitate. Bene evidente il disegno dei vasi venosi della diploe. Seni frontali piccoli, normali gli etmoidali. Calcificazione della pineale. Notevole ingrandimento della sella turcica con aumento di tutti i diametri. Assenza del seno sfenoidale, specie nella sua parte posteriore, alla base della lamina quadrilatera, la quale è respinta indietro e assottigliata. L'ingresso sellare è anch'esso aumentato, ma meno di quanto non siano i rimanenti diametri. Il profilo sellare non è regolare, ma indeciso e in qualche punto sfumato, specie nella parete anteriore. I processi clinoidei anteriori si presentano assottigliati, a limiti inferiori sfumati: il S. è lievemente più alto del D.

Il quadro interferometrico parla di una disfunzione dell'ipofisi anteriore e della tiroide, in accordo col quadro clinico e con le ricerche di laboratorio.

Caso IX. — S. G., a. 25, f. Tumore dell'ipofisi.

Anamnesi familiare: Negativa.

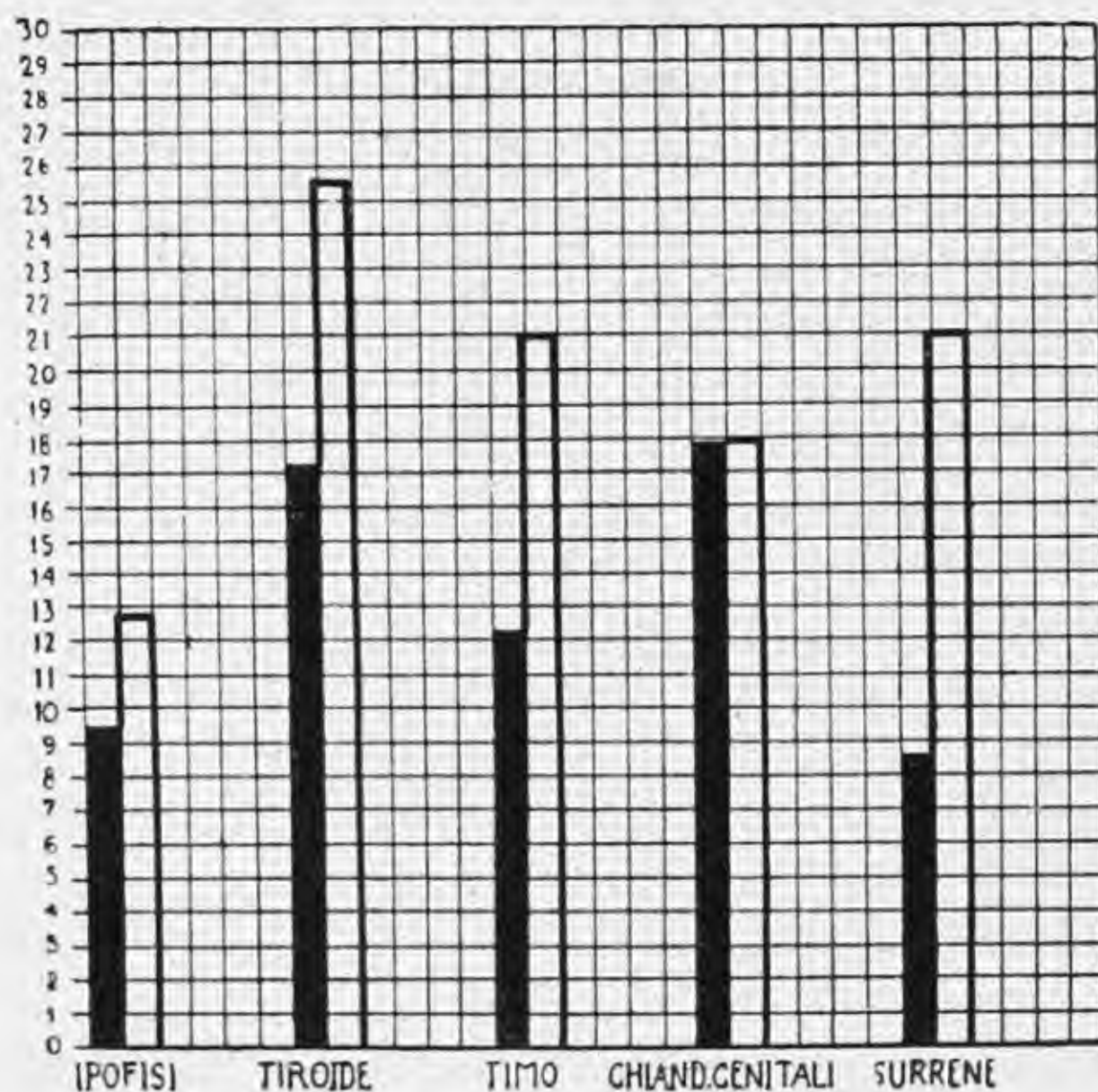
Anamnesi fisiologica: Negativa: le mestruazioni, comparse per la prima volta a 11 a., sono state sempre regolari ma dolorose: da 7 mesi amenorrea.

Anamnesi patologica: Negativa la remota. Sull'età di 15 a. comparsa di pelurie evidente al labbro superiore e a 20 a. anche alla regione sopraioidea. Sui 22 a. modica anoressia, deperimento e lieve cefalea. Circa 7 mesi fa amenorrea. Da 5 mesi, specie nelle ore mattutine, modica cefalea a tipo gravativo che è andata aumentando di intensità, accompagnandosi qualche volta anche a vomito di tipo cerebrale. Ad un mese di distanza lipotimia durata qualche minuto e seguita da stordimento e da comparsa di parestesie in tutta la metà S. del corpo. Per la cefalea divenuta insopportabile, la m. ricorreva in Ospedale, dove le veniva praticata una puntura lombare con esito di un liquor senza speciali caratteri. Intanto la m., specie dopo la rachidocentesi, peggiorava, si astenizzava sempre più, deperiva, perdeva appetito, mentre lentamente insorgeva una diminuzione del visus, che lentamente aumentava fino all'amaurosi.

E. O.: Evidenti note di virilismo. Sistema pilifero abnormemente sviluppato; notevole pelurie al labbro superiore, alle regioni malari, alla regione sopraioidea: ipertricosi agli arti inferiori e agli avambracci.

Il resto dell'obiettività riguarda il sistema nervoso. Modico deficit funzionale del facciale superiore e inferiore di S. Pupille isocoriche, rigide alla luce, all'accomodazione e alla convergenza. Riflessi corneale e congiuntivale aboliti a D. Lieve nistagmo orizzontale. Visus spento in OO. Lieve tremore e diminuzione della forza a carico dell'arto superiore D. Iperriflessia tendinea a carico degli arti inferiori. Babinski a S.

Ricerche. — *Es. oculistico*: Al fundus in OO. edema della papilla, più accentuato a D.; visus spento: persiste una scarsa reazione pupillare allo stimolo luminoso intenso, più evidente a S.: non si riesce ad apprezzare una reazione emianopsica.

Esame interferometrico:

Es. otoiatrico: Con le varie prove per la funzionalità labirintica, si mettono in evidenza segni di irritazione del labirinto, come da invasione della fossa cranica media.

Metabolismo basale: + 48 %.

Azione dinamico specifica degli alimenti: prima del pasto: cal. 1404: Q.R. 0,68; dopo

1 ora: cal. 2222: Q.R. 0,68:+58 %; dopo 2 ore: cal. 1675: Q.R. 0,77:+19 %; dopo 3 ore: cal. 1675: Q.R. 0,77:+19 %; dopo 4 ore: cal. 1660: Q.R. 0,73:+18 %; dopo 5 ore: cal. 1515: Q.R. 0,70:+7 %.

Radiografia cranio: Forte aumento delle impressioni digitale, con modica deiscenza delle suture. A carico della sella si osserva una massa opaca che la invade completamente, la slarga e ne abbassa il fondo, fino ad invadere metà circa del seno sfenoidale: il pavimento sellare è completamente calcificato, ma netto e regolare nel contorno: non sono più apprezzabili le apofisi clinoidee il basisfenoide è pneumatizzato. In proiezione submento vertice si osserva una sfumatura ed una decalcificazione dell'apice della rocca D e da questo lato i fori rotondo, ovale e lacero-anteriore appaiono più piccoli che a S.

Ci si trova di fronte ad una curva di difficile interpretazione; Già che si può considerare come una curva a valori elevati, in cui solo le gonadi risulterebbero patologiche o come una curva con valori abnormi a carico dell'ipofisi, della tiroide, del timo e del surrene. In quest'ultima evenienza, forse più probabile, ci sarebbe da notare una disfunzione ipofisaria meno evidente di quanto ci si dovrebbe aspettare, ed una funzione sessuale normale, contrariamente al dato dell'amenorrea.

*
* *

Riassumendo, in questo gruppo di affezioni dell'ipofisi, il metodo di Hirsch ha dato in più di un caso risposte discretamente attendibili, sia per quello che si riferisce alla compromissione ipofisaria, sia nei riguardi delle correlazioni note. Spesso ha messo in evidenza disfunzioni sessuali in accordo con la clinica, talora disfunzioni tiroidee e più frequentemente surrenali, che, come è noto, possono associarsi alla malattia ipofisaria. Anche se in qualche caso c'è stata qualche risposta inattendibile, nell'insieme l'interferometria ci sembra abbia confermato i dati clinici, come sostengono Lutz, Girard, Durupt e Lagarde ed altri ricercatori.

(*Continua*)

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA
diretto dal Prof. G. SABATINI.

Sulla reazione di Neufeld nelle sue applicazioni cliniche per la diagnosi di polmonite pneumococcica

Dott. RENATO RIVANO, assistente volontario (1).

La moderna terapia della polmonite lobare si è arricchita in questo inizio di secolo di un'arma, la sieroterapia, che ha contribuito a poggiarla su basi veramente scientifiche, dando ad essa quella causalità e specificità d'azione che non le avevano precedentemente certo conferito i pur numerosi rimedi studiati: rimedi puramente sintomatici o chemioterapici spesso di dubbia efficacia e non sempre di innocua somministrazione.

(Una considerazione a parte nell'armamentario terapeutico della polmonite meritano la vaccinoterapia e la sulfamidoterapia: la prima riconosce probabilmente la causa dei non evidenti risultati nella mancanza di specificità di applicazione; l'altra ha in questi ultimi tempi richiamato l'attenzione degli studiosi, grazie ai brillanti risultati ottenuti dall'uso del 2- (*p-aminobenzensolfonamido*)-*piridina*, o *piridene*, designato anche col nome di *M.* e *B. 693*

(1) Il lavoro è stato in parte svolto presso l'Istituto A. Bruschettini, a cui vanno i miei più vivi ringraziamenti.

o *T. 693* o *Dagenan;* ma di cui l'esperienza è ancor piccola di fronte a quella ormai solida della sieroterapia; comunque pare promettente l'associazione dei due rimedi: Rosenthal (1); Long e Bliss (2); Cooper, Gross e Mellon (3); Heintzelman, Hadley e Mellon (4), ecc. (2).

Non si può invero affermare che l'idea e le applicazioni della sieroterapia della polmonite lobare siano conquiste del tutto recenti; che, anzi, esse seguono di poco la scopert adell'agente etiologico della malattia: gli studi di Talamon, Fraenkel, Weichselbaum compaiono tra il 1883 e il 1886 e già nel 1892 Klemperer (5) preconizza e tenta l'uso del siero immune. Con l'andar del tempo le ricerche sull'argomento si sono estesamente moltiplicate, parallelamente all'evolversi delle cognizioni nel campo della batteriologia delle affezioni pneumococciche, cognizioni le quali prendono le mosse da osservazioni cliniche, sperimentali e anatomopatologiche relative al diverso aspetto che possono assumere le polmoniti, sì da far supporre l'esistenza di proprietà biologiche diverse in germi morfologicamente non differenziabili (citiamo fra gli altri Foà (6) e Banti (7).

Non è il caso — data la finalità della presente nota — di fare qui una storia dettagliata della batteriologia della polmonite: sarà sufficiente ricordare le tappe fondamentali. Spetta a Neufeld e Händel (8) il merito di avere per primi, nel 1909, stabilito con certezza scientifica l'esistenza di ceppi di pneumococco antigenicamente distinti e la tipo-specificità dei sieri corrispondentemente allestiti: essi quindi proponevano la questione della necessità dell'identificazione di tipo per l'applicazione della sieroterapia.

Dochez e Gillespie (9) (1913) del Rockefeller Institute e ancora Dochez e Avery (10) (1915) riprendono la questione e arrivano a stabilire l'esistenza di tre tipi sierologicamente distinti, designati come tipi I, II e III; accanto a questi tre tipi si costituisce un gruppo eterogeneo designato come gruppo IV o X, nel quale si comprendono tutti i ceppi che non rientrano nei primi tre tipi. Tale gruppo IV non ha resistito a lungo; dopo le classificazioni di Lister (11), Olmstead (12), Claugh (13), Griffith (14), Robinson (15) si arriva ai lavori di Cooper, Edwards e Rosenstein (16) (1929) e ancora di Cooper, Rosenstein, Walster e Peizer 17) (1932) che suddividono il gruppo IV in 29 tipi designati con le cifre romane da IV a XXXII; classificazione, questa, che per ora è comunemente accettata: dico per ora perchè qualche ceppo ancora non ha potuto essere etichettato e qualche incertezza esiste circa i rapporti tra i tipi VI e XXVI e tra XV e XXX.

Comunque stiano le cose da un punto di vista strettamente batteriologico, quel che importa notare è che tale evoluzione, se da un lato contribuisce al rigorismo scientifico della sieroterapia, dall'altro sembra dover complicare non indifferentemente l'applicazione pratica della sieroterapia stessa: non si è più di fronte a un germe unico ma di fronte a germi molteplici che posseggono ciascuno una propria individualità immunologica, per cui ognuno di essi può essere sensibile solo di fronte al siero omologo; di qui la necessità di disporre di un armamentario complesso qual'è quello rappresentato dalla serie dei 32 sieri specifici. Il problema è però notevolmente semplificato in primo luogo dalla possibilità di disporre di sieri polivalenti, limitatamente a un certo numero di tipi; e inoltre dallo studio dei dati statistici che hanno stabilito che circa il 70 % delle polmoniti lobari sono dovute ai primi tre tipi e che, nell'ambito del gruppo IV, qualche tipo è costantemente più fre-

(2) Esperienze in corso nella nostra Clinica, hanno ottenuto risultati soddisfacenti.

quente che gli altri, in particolare il V, VII, VIII [Bullowa (18); Bullowa e Wilcox (19); Sutliff e Finland (20); Kohl e Reitzel (21); di Marco (22)], ecc.

Resta però il fatto dell'esistenza di tipi batteriologici e clinici diversi di polmonite lobare. Ora, tutti gli Autori che si sono occupati dell'argomento sono concordi nell'affermare che l'azione del siero antipneumococcico è strettamente « tipo specifica » e tanto più efficace quanto più precoce è la somministrazione di esso; dati questi, che hanno portato con sè come logico corollario la necessità di porre, accanto alla diagnosi fisica, anche la diagnosi « batteriologica di tipo » di polmonite e questo nel più breve spazio di tempo possibile.

O. T. Avery (23) nel 1918 propone di ricorrere alla inoculazione dell'espettorato nel peritoneo del topino; sacrificato questo e ottenute culture dal sangue e dai vari organi si perviene, mediante l'agglutinazione, alla diagnosi di tipo nello spazio di 48 ore. Per una diagnosi più rapida si può procedere all'aspirazione del liquido peritoneale 6-8 ore dopo l'inoculazione di espettorato e brodo: dato che i pnc. si moltiplicano più rapidamente che gli altri germi presenti nell'espettorato, si può ottenere in tal maniera una cultura pressochè pura di pnc., accessibile alle prove di agglutinazione mediante sieri specifici. In mancanza di topini, Avery consiglia di ricorrere alle prove di precipitazione praticate sulle culture di 6-8 ore dell'espettorato, culture previamente sottoposte a lisi mediante bile.

Nel 1929 A. B. Sabin (24) riprende il metodo dell'inoculazione dell'espettorato nel peritoneo del topino, vi apporta alcune modifiche di tecnica con le quali tale metodo è tuttora correntemente usato.

Nel fervore di ricerche intese ad ottenere una ancor più rapida identificazione di tipo del pnc. (il metodo di Sabin richiede ancora 6-8 ore) l'attenzione è richiamata ad un fenomeno che, descritto da Neufeld (25) nel 1902, era stato in seguito dimenticato o relegato nel campo delle curiosità scientifiche. Neufeld in uno studio sull'agglutinazione e sulle sue teorie osserva le modificazioni morfologiche cui vanno incontro i pnc. quando siano posti a contatto con siero immune omologo: alcuni conservano la tipica morfologia ma appaiono circondati da una zona molto rifrangente, altri si arrotondano e si smussano, altri assumono l'aspetto di un disco rifrangente centrato da una massa microbica arrotondata.

Nel 1931 lo stesso Neufeld in collaborazione con Etinger-Tulczynska (26) si sofferma ancora sul fenomeno descritto e sulla possibilità, in base ad esso di determinare il tipo di pnc. presente in una cultura.

È merito di Armstrong (27) del St. Bartholomew Hospital di Londra e di Logan e Smeall (28) del Royal Infirmary di Edimburgo di avere per primi, contemporaneamente, attualto il tentativo di identificazione del tipo di pneumococco direttamente dall'espettorato mediante la reazione di Neufeld. Tale metodo apparve subito dotato di notevole semplicità e praticità: fu applicato da numerosi altri AA. i quali ne poterono confermare il pregio (Sabin (29), Neufeld ed Etinger-Tulczynska)30), Cooper e Walter (31), Beckler e Mc Leod (32)).

Dato il non comune interesse che presenta tale reazione dal punto di vista delle sue applicazioni pratiche, e considerando che essa, con lievi modifiche rispetto alla tecnica originale, tiene attualmente il campo come metodo di identificazione di tipo, special-

mente in America dove la sieroterapia è diventata d'uso comune, ritengo opportuno diffondermi sulla sua tecnica.

L'espettorato viene raccolto in una capsula di Petri sterile: si consiglia comunemente di fare preventivamente risciacquare a più riprese la bocca dell'ammalato con soluzione fisiologica sterile, allo scopo di eliminare, nei limiti del possibile, la flora batterica orale. L'espettorato così raccolto è bene venga esaminato al più presto possibile: nel caso debba essere conservato qualche ora prima di essere sottoposto all'esame, si consiglia di conservarlo in ghiacciaia. Prima di procedere alla reazione si esegue un comune striscio, colorandolo col Gram per avere visione della flora batterica e per accertarsi della presenza di pnc.

Si prende quindi un vetrino coprioggetti, ben ripulito e se ne spalmano i bordi con glicerina: con l'ansa di platino si deposita su di esso una goccia, piccola il più possibile, di espettorato; indi, dopo aver sterilizzato l'ansa, una o due grosse goccie di immunsiero; si aggiunge ancora una goccia di bleu alcalino di Löffler: con l'aiuto dell'ansa di emulsiona accuratamente la miscela, omogeneizzandola per bene; si rovescia sul coprioggetti un porta-oggetti cavo e si osserva al microscopio, usando obbiettivo ad immersione, luce artificiale, schermo azzurro, specchio piano, diaframma semiaperto.

L'operazione su descritta si esegue successivamente con tutti i sieri a disposizione; dato il grande numero di essi, che comporterebbe notevole dispendio di tempo, è bene preparare precedentemente miscele di 4-5 sieri, tenendo presente che in ogni miscela il singolo siero è diluito 4-5 volte, per cui si dovranno usare quantità corrispondentemente maggiori del miscuglio; ottenuta reazione positiva con un gruppo, si procederà all'ulteriore identificazione, usando i sieri isolati compresi nel gruppo stesso. (Vedi tabelle).

TABELLA I.

Esempio di applicazione della r. di N. con l'uso di miscele di sieri.

Espettorato
con
miscela di 10 o 12 sieri

A	B	C
↓	↓	↓
+	—	—

miscela di 6 sieri

D	E
↓	↓
+	—

sieri monovalenti

I	II	III	V	VII	VIII
↓	↓	↓	↓	↓	↓
—	—	—	—	(+)	—

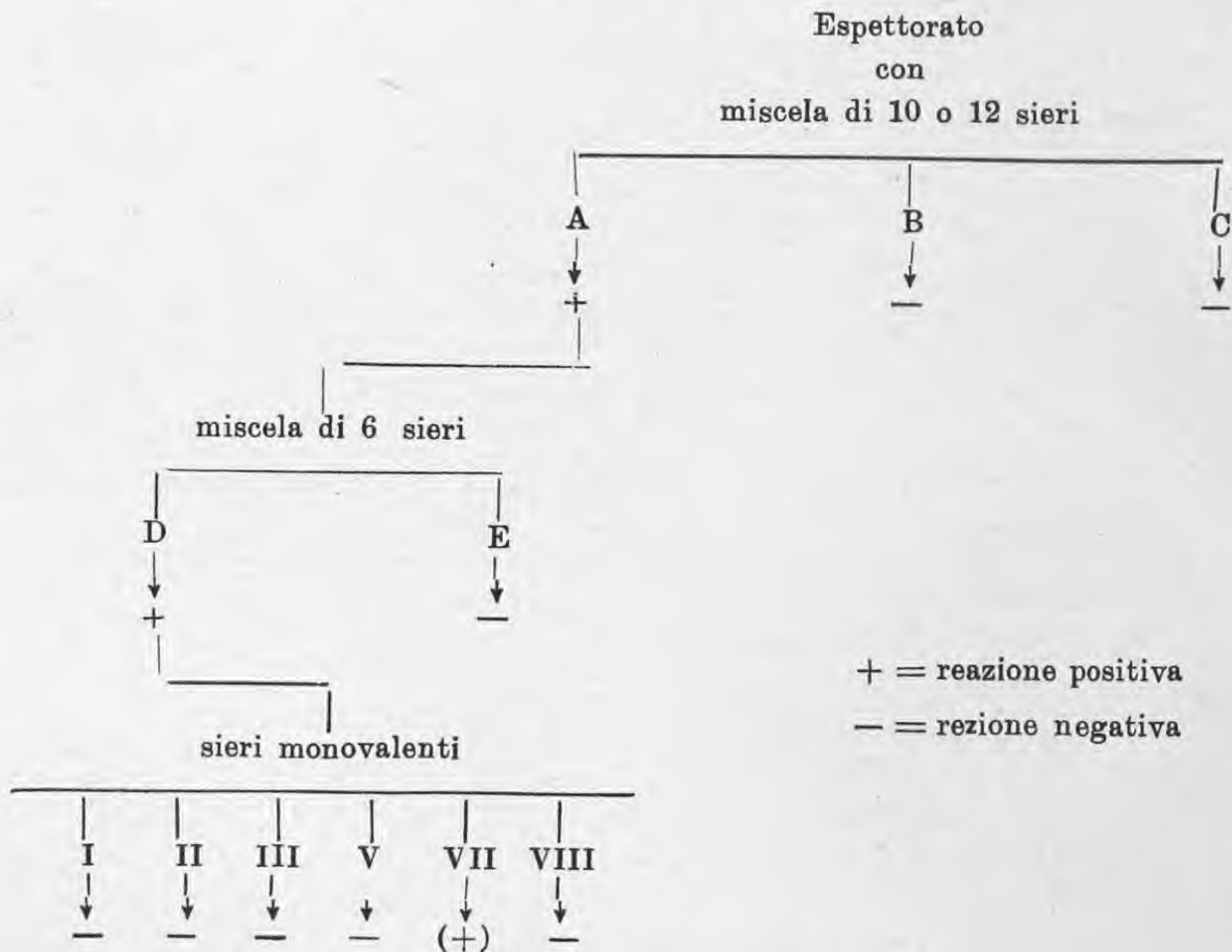
+ = reazione positiva
— = rezione negativa

Diagnosi: tipo VII (da Cooper e Walter loc. cit.).

TABELLA II.

Esempio di applicazione della r. di N. su un espettorato contenente più di un tipo di pnc.

Espettorato
con
miscela di 10 o 12 sieri

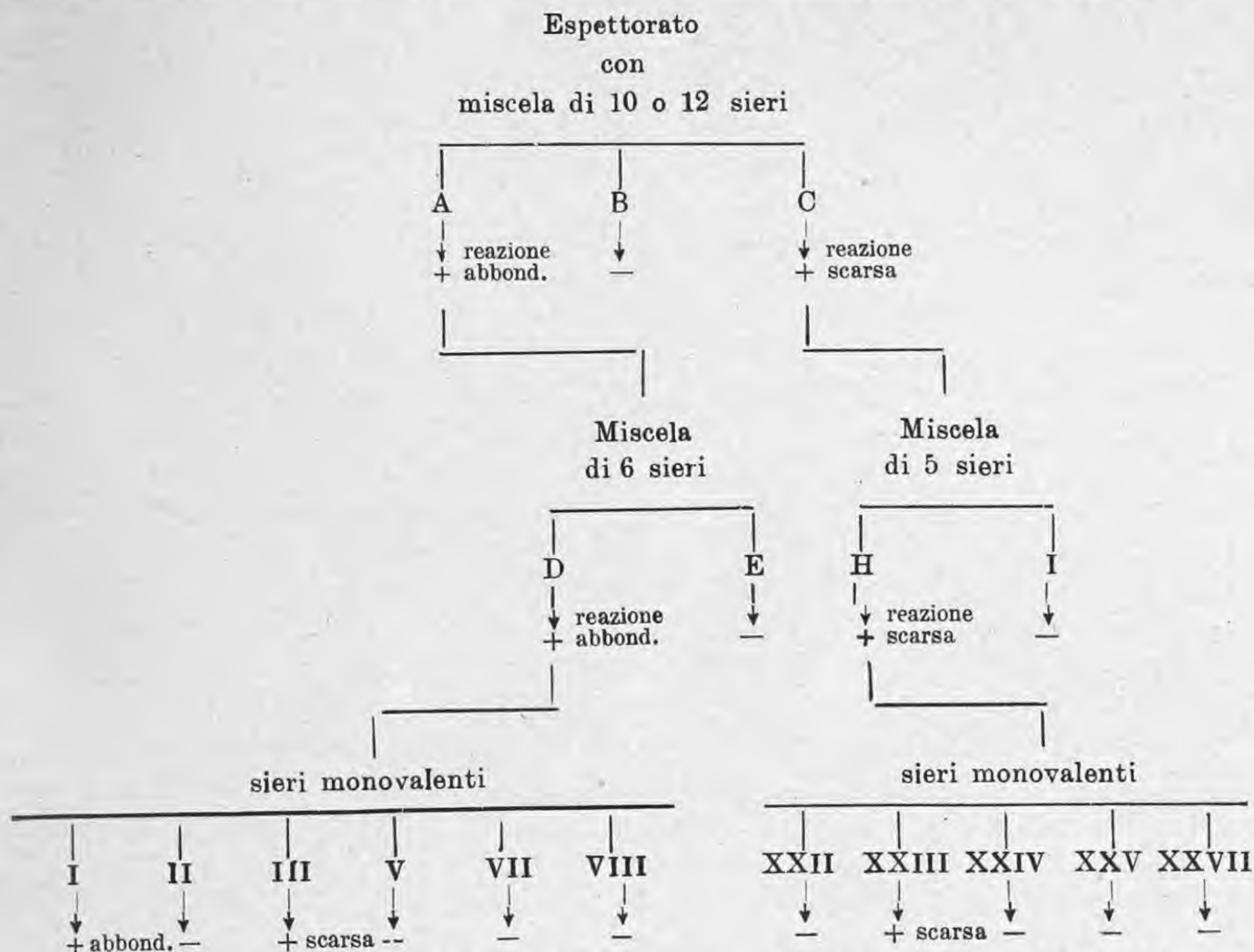
A	B	C
reazione + abbond.	—	reazione + scarsa

Miscela di 6 sieri		Miscela di 5 sieri	
D	E	H	I
reazione + abbond.	—	reazione + scarsa	—

sieri monovalenti

I	II	III	V	VII	VIII
+ abbond.	—	+ scarsa	--	—	—

sieri monovalenti

XXII	XXIII	XXIV	XXV	XXVII
—	+ scarsa	—	—	—

Diagnosi: predomina il tipo I. Si trovano scarsi elementi di tipo III e XXIII. L'agente eziologico è probabilmente il tipo I. Può trattarsi di un'infezione mista ma la frequente presenza dei tipi III e XXIII nel cavo orale di individui normali rende questa supposizione dubbiosa senza un ulteriore esame (da Cooper e Walter loc. cit.).

In caso di reazione negativa i pnc. presenti mantengono l'aspetto solito: diplococchi lanceolati, colorati in bleu, circondati da un alone ialino appena apprezzabile, rappresentato dalla capsula. In caso di reazione positiva, l'aspetto di essi è assolutamente caratteristico e non facilmente confondibile: il corpo microbico, tinto in bleu, appare alquanto arrotondato, ad estremità smussate, circondato da un ampio alone a limiti abbastanza netti di aspetto vitreo, nettamente rifrangente.

In genere la reazione è immediata: è bene però prima di concludere per la sua negatività, aspettare alcuni minuti, specie in caso di espettorato molto vischioso.

Nel complesso l'esame sierologico completo dell'espettorato (è necessario praticare sempre l'esame completo con tutti i sieri e non fermarsi al primo esito positivo, per l'eventuale presenza di più di un tipo di pneumococco nello stesso espettorato) non richiede più di 30-45 minuti, quando si sia in possesso della tecnica corretta.

Si deve preferibilmente usare siero di coniglio: col siero di cavallo si ottengono reazioni meno belle ed evidenti.

*
* *

Nel corso di ricerche batteriologiche sulla polmonite condotte nell'inverno-primavera 1938-39 e che verranno continuate nella prossima stagione, mi sono valso comunemente della reazione su descritta. Ho eseguito la reazione su 86 espettorati di ammalati degenti in clinica o nei padiglioni del-

l'Ospedale di S. Martino; ho usato sieri di conigli prodotti dal Dip. d'Ig. della Città di N. Y., che mi furono messi a disposizione dall'Istituto « A. Bruschettini ». Ho potuto sperimentare che la reazione è di facile esecuzione ma richiede sempre accuratezza e precisione di tecnica: la più gran parte dei risultati negativi, li ho registrati nel periodo iniziale delle ricerche. Ho ottenuto risultato positivo in 59 casi (69,40 %), ma ho ragione di ritenere che qualcuno dei risultati negativi iniziali si possa attribuire alla tecnica non perfetta.

Ritengo utile ricordare alcune osservazioni che hanno richiamato la mia attenzione.

Comunemente, si raccomanda che l'espettorato sia quanto più possibile fresco; al massimo raccolto da 4-6 ore. In effetti nell'espettorato raccolto di recente i pnc. conservano inalterato il loro aspetto caratteristico e più agevolmente sono suscettibili di dare una reazione chiara ed evidente; nell'espettorato vecchio, essi vanno incontro a fenomeni di lisi: si ha diffusione delle sostanze antigene dalla reazione delle quali con gli anticorpi del siero deriva probabilmente il fenomeno del rigonfiamento della capsula; e tali antigeni disciolti, saturando gli anticorpi del siero, possono impedire l'avverarsi del fenomeno a meno che non si usino forti quantità di siero. Probabilmente è questa anche la ragione del fatto seguente che ho più volte notato: gli espettorati ricchissimi in pnc., addirittura pullulanti, come talora si incontrano, non sono i più facili ad esaminare; può accadere di ottenere da essi una reazione scarsa, nel senso che il fenomeno del rigonfiamento della capsula è poco evidente. Comunque, se resta pur sempre il fatto della opportunità di un pronto esame, è anche vero però che la reazione si può ottenere senza eccessiva difficoltà anche su un espettorato vecchio di un giorno, come varie volte ho voluto sperimentare. Cooper e Walter riportano di aver ottenuto reazione con espettorati conservati 4 giorni in ghiacciaia; Bullowa (33) afferma che la reazione si è potuta anche ottenere da espettorati erroneamente trattati con formaldeide, fenolo.

Può accadere, specialmente nei primi giorni di malattia, che l'espettorato sia molto vischioso, così da rendere difficile la disposizione di piccole goccie sul coprioggetto: ci si può aiutare in tal caso con altri coprioggetti, o, meglio, si emulsioni precedentemente l'espettorato con una certa quantità di soluzione fisiologica sterile.

Prima di concludere per la reazione positiva è bene accertarsi che essa sia evidente in molti pnc. e cercarne alcuni relativamente isolati da cellule e da detriti; può accadere infatti che i detriti sovrapponendosi a pnc., vengano a simulare l'aspetto di una reazione positiva.

È da tenere presente anche che i pnc. tipo III presentano in genere un rigonfiamento molto cospicuo, talora veramente enorme ma, qualitativamente, di scarso risalto: la capsula rigonfiata è poco rifrangente, anzi talora quasi trasparente; per cui a una osservazione non molto attenta può sfuggire la positività della reazione. Queste caratteristiche del rigonfiamento della capsula del tipo III, da attribuire al contenuto mucoso di essa, hanno riscontro nell'aspetto della agglutinazione microscopica del tipo: in qualche caso è rapidissima, anzi immediata: si manifesta subito anche ad occhio nudo per l'intorbidamento del preparato e, osservato al microscopio, ha un aspetto inconfondibile: i germi si raggruppano in grossi ammassi, talora in am-

masso unico d'apparenza vischiosa nel quale i singoli elementi sono molto difficilmente individuabili.

Una discreta difficoltà possono presentare alcuni espettorati per scarso numero di pnc. presenti: occorre allora prolungare pazientemente l'osservazione dei singoli preparati, ma, ciò nonostante, è facile incorrere nell'insuccesso: sono questi i casi in cui più utilmente si può ricorrere alla prova di Sabin.

Recentemente Taplin e coll. (34) hanno proposto un metodo di arricchimento dal qualche affermano di avere ottenuto buoni risultati; non ho avuto ancora occasione di sperimentarlo.

Non ho invece potuto ottenere particolari vantaggi dalla modifica alla tecnica originale proposta da Roehl (35) (1).

*
* *

Una questione pregiudiziale di grande importanza è quella dell'attendibilità clinica della r. di N. Possiamo noi affermare con sicurezza di identificare attraverso la r. di N. l'agente etiologico della malattia? In altre parole, quei pnc. che noi vediamo rigonfiati a contatto di un certo siero così da farci affermare ch'essi appartengono a quel determinato tipo, sono sempre gli agenti causali della malattia o non possono essere piuttosto germi occasionalmente presenti nella bocca e nelle prime vie respiratorie dell'ammalato? È noto che nel cavo orale e nelle prime vie respiratorie anche di persone normali si trovano facilmente pnc. allo stato di saprofitismo, di solito appartenenti al gruppo IV (Schleifstein (36); Wiktorow e coll. (37); Gundel (38); Gundel e Seitz (39) ecc.); anzi il pnc. fu già per il passato definito « microbo setticemico della saliva ».

Non è escluso che tali germi possano essere causa di errore. Su questo insiste particolarmente Gundel il quale afferma che la possibilità di tale errore è assai frequente quando ci si limiti ad esaminare l'espettorato una sola volta: può avvenire che inoculando l'espettorato patologico nel topino, la morte di questo venga provocata da un pnc. saprofita presente nell'espettorato anzichè dall'agente causale della malattia, facendo così incorrere lo sperimentàtore in errore di diagnosi batteriologica; per questo e sulla base delle sue osservazioni condotte attraverso esami più volte ripetuti egli è indotto a infirmare il valore di statistiche precedenti che attribuivano una certa importanza ai pnc. del gruppo IV come agenti causali di polmonite lobare e a concedere invece ai tipi I e II un ruolo assai più notevole di quanto non sia stato fatto da altri AA.

Le osservazioni di Gundel sono rimaste isolate e contrastano con la generalità delle conclusioni di studi anche successivi: comunque esse non infirmano il valore della r. di N., anzi in certo qual modo lo corraborano. Se infatti, data la presenta contemporanea di due tipi di pneumococco in un espettorato, è ammissibile che uno solo di essi — per particolari ragioni biologiche — venga selezionato, per così dire, attraverso l'organismo dell'animale da esperimento, così da mascherare la presenta dell'altro, di ciò

(1) Roehl propone di disporre su un vetrino portaoggetti le varie miscele espettorato + immunsiero: lasciare il preparato 20-30 minuti a temperatura ambiente al riparo della polvere, quindi fissare alla fiamma e colorare: si otterrebbero, secondo l'A. figure più chiare e più facilmente interpretabili.

non può esser questione nei riguardi della r. di N., che, se praticata accuratamente, mette a riparo da questo errore (vedi tabella).

Per quanto riguarda la mia esperienza personale in proposito, devo riferire quanto segue. Ogni espettorato patologico veniva inoculato, nella quantità di 0,5 cc. sotto cute a due topini: dopo 18-24 ore ne sacrificavo uno (dell'altro attendevo la morte spontanea) e seminavo la milza e una goccia di sangue in terreno T. La cultura di 18-24 ore veniva sottoposta allo studio dell'agglutinazione microscopica; mi son valso a questo scopo di sieri agglutinanti di cavallo, prodotti dal Dip. d'Ig. della Città di N. Y. e messi a mia disposizione dall'Istituto Bruschettini, attenendomi, per la diluizione dei singoli sieri, alle istruzioni annesse ad ognuno di essi.

In tutti i casi in cui è stato possibile il confronto con la r. di N. precedentemente praticata il risultato ha coinciso: in particolare riferisco un caso in cui erano presenti nell'espettorato contemporaneamente i tipi I e X, ambedue rivelati dalla r. di N. e dalla agglutinazione micro e macroscopica delle culture.

Ma una dimostrazione diretta e sicura dell'attendibilità clinica della r. di N. può essere portata solo dimostrando che il pnc. presente nell'espettorato si identifica con quello eventualmente dimostrato nel focolaio patologico primitivo o nel circolo sanguigno o nelle lesioni metastatiche. Osservazioni relative alla questione si trovano nella letteratura straniera: cito fra gli altri i dati di Sutliff e Finland (20) i quali su 220 casi confrontati solo in una registravano risultato discordo; di Viktorow e coll. (40) che in 42 reperti autoptici hanno confermato l'esistenza del tipo rivelato nell'espettorato; di Bullowa (33) il quale ha trovato che la r. di N. dà risultato esatto nel 93 % dei casi.

Io ho avuto risultato positivo ,dalle emocolture praticate, in 22 casi; ho isolato il pnc. in tre casi di empiema; 4 volte l'ho ottenuto dal pezzo anatomico: in tutti questi casi ho trovato piena conferma della diagnosi batteriologica precedentemente stabilita mediante alla r. di N.

In base alla mia esperienza personale posso dunque sottoscrivere pienamente alla « attendibilità clinica » della r. di N.; attendibilità che, unita alla sua semplicità e praticità, fa di essa un metodo di indagine clinica degno di considerazione e diffusione. È innegabile che la r. di N. presenta chiarissimi vantaggi che la fanno preferire a qualsiasi altro metodo di determinazione del tipo di pnc. proposto, vantaggi relativi alla rapidità, alla possibilità di attuazione, all'economia, al valore clinico. Il metodo che va comunemente sotto il nome di metodo di Sabin o « del peritoneo del topo » richiede sempre maggior tempo, (da 4 a 6 ore) presuppone la disponibilità di topini e costringe spesso a limitare la ricerca ai primi tre tipi non essendo facile ottenere dal peritoneo del topo materiale in quantità sufficiente per un esame completo.

Varî AA. hanno proposto di utilizzare a fine diagnostico la reazione di precipitazione che interviene tra il carboidrato — che fa parte della complessa struttura antigene del pnc. — e il siero specifico; reazione dotata di grande sensibilità e specificità. Nell'espettorato si ha diffusione di questa sostanza idrocarbonata così che è attuabile, mediante opportuno trattamento, tale reazione di precipitazione. (O. T. Avery (23), Wade W. Oliver (41); Klein (42)). Essa però richiede maggior tempo che la r. di N. e una più completa attrezzatura di laboratorio (1).

---

(1) Una delle varie tecniche di precipitazione proposte è la seguente: a 1-2 cc. di espettorato si aggiungono 4-5 goccie di bile di bue e 1-2 cc. di soluzione fisiologica: si pone in

La r. di N. invece è dotata di grande semplicità: per essa non occorre stabularium nè particolare attrezzatura di laboratorio nè particolare competenza batteriologica: per questo è una pratica attuabile da chiunque possa avere disposizione i sieri diagnostici e un microscopio. Essa inoltre è rapida e permette di far diagnosi di tipo nello spazio di mezza; un'ora; l'importanza di questo fatto appare evidente quando si ricordi che uno dei canoni fondamentali della sieroterapia è la prococità di attuazione: su questo tutti gli Autori che si sono occupati dell'argomento sono pienamente d'accordo. È in base a ciò che Bullowa afferma che il più importante progresso nel campo della sieroterapia della polmonite in questi ultimi anni è la conquista di un metodo rapido di determinazione di tipo.

Naturalmente quando la ricerca sia compiuta in un laboratorio convenientemente attrezzato, essa sarà quanto possibile completa e la reazione di Neufeld sarà integrata dalla prova di Sabin e dalle reazioni di agglutinazione.

*
* *

Ho ritenuto opportuno diffondermi nella illustrazione della r. di N. anche in considerazione del fatto che essa in Italia, a quanto mi risulta, non è mai stata largamente applicata. Ritengo che una più diffusa conoscenza di essa possa contribuire efficacemente a preparare il terreno per quella terapia serica specifica che da noi — nonostante i voti del Congresso di Medicina Interna del 1938 — non è stata ancora attuata, quantunque siano ormai innumerevoli le testimonianze di Autori che l'hanno altrove applicata con evidente successo.

Si dice comunemente che la sieroterapia è di difficile attuazione: ma anche in America essa non ha trovato vita facile e pur tuttavia oggi in alcuni stati (Nuova York, Massacchusset) esiste un'organizzazione pubblica ammirevole per la terapia serica della polmonite. In una relazione recente di un Comitato designato dall'Accademia di Medicina di Nuova York (43) sono indicate come probabili cause della lentezza con cui la sieroterapia è stata applicata:

1) esitazione dei pratici all'uso endovenoso;
2) difficoltà di ottenere i sieri e il loro alto costo;
3) difficoltà della diagnosi di tipo;
4) disinteresse delle Autorità pubbliche.

Per quanto riguarda la diagnosi di tipo ho già detto e ripeto che la tecnica della r. di N. non presenta eccessive difficoltà ed è alla portata di tutti.

Quanto all'uso endovenoso del siero non è il caso di avere terrori preconcetti e ingiustificati: adottando le misure preventive comunemente consigliate per svelare un'eventuale ipersensibilità dell'ammalato (« test » cutaneo, congiuntivale, endovenoso) e seguendo per la somministrazione delle dosi terapeutiche le norme ormai collaudate dall'esperienza, ci si può porre praticamente al riparo da incidenti spiacevoli.

termostato a 45° per 20 minuti. Si centrifuga, si preleva 0,3-0,5 del liquido sopranatante e si pone in 3 provette; nella prima si aggiungono 1-2 gocce di siero anti I, nella seconda di siero anti II, nella terza di siero anti III.

Si osserva la precipitazione che si può accelerare ponendo i tubi in termostato per 10 minuti.

L'ultimo perfezionamento in fatto di sieroterapia appare essere l'introduzione del siero di coniglio nella pratica corrente (Horsfall e collab. (44). Il siero di coniglio avrebbe notevoli vantaggi sul siero di cavallo: da una parte maggiore facilità di produzione, titolo immunizzante più elevato, per cui, non richiedendosi per esso i procedimenti di concentrazione necessari per il siero di cavallo (metodo Felton), si avrebbe la possibilità di una notevole economia; dall'altra, risultati terapeutici buoni e maggiore compatibilità da parte dell'organismo umano (vedi Colin Mac Leod (45)).

Le difficoltà non sono dunque insuperabili ed è logico sperare che le istituzioni pubbliche di fronte all'enorme importanza della questione, importanza concretata nelle alte cifre attuali di mortalità per polmonite, dedichino al problema il loro interessamento.

CONCLUSIONI.

Da quanto abbiamo esposto possiamo concludere:

1) la r. di N. è di facile e pronta esecuzione;

2) essa dà risultato positivo in un'alta percentuale di casi;

3) il risultato della r. di N. può considerarsi generalmente esatto dal punto di vista clinico;

4) il progresso che la r. di N. rappresenta per l'applicazione pratica della sieroterapia della polmonite lobare; i risultati brillanti che ovunque si vantano della sieroterapia, inducono ad augurarci che tali pratiche divengano d'uso comune.

RIASSUNTO.

L'A. espone i risultati ottenuti dalla applicazione della r. di N. per la diagnosi di polmonite pneumococcica: conferma la praticità e la precisione clinica di tale metodo di indagine.

BIBLIOGRAFIA.

1) Rosenthal. Pub. Health Rep., 48, 52, 1937.
2) Long e Bliss. J. A. M. A., 32, 108, 1937.
3) Cooper, Gross e Mellon. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 36, 148, 1937.
4) Heintzelman, Hadley e Mellon. Am. J. M. Sc., 193, 759, 1937.
5) Klemperer. Berlin Klin. Woch., nn. 34 e 35, 1891; Zeitsch. f. Klin. Med., 20, 165, 1892.
6) Foà. Zeitsch. f. Hyg., 15, 369, 1893; Atti R. Acc. Lincei, 290, 1893.
7) Banti cit. da Mazzeo e Visconti. Fol. Med., 31, 743, 1935.
8) Neufeld e Händel. Zeitsch. f. Immunol., 3, 159, 1909; Berl. Klin. Woch., 49, 680, 1912.
9) Dochez e Gillespie. J. A. M. A., 61, 727, 1913.
10) Dochez e Avery. J. of exp. Med., 35, 114, 1915.
11) Lister. Cit. da Cooper.
12) Olmstead. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 14, 19, 1916; J. Immunol., 2, 425, 1917.
13) Claugh. Cit. da Cooper.
14) Griffith. Cit. da Cooper.
15) Robinson. J. of Infect. Dis., 44, 417, 1927.
16) Cooper, Edwards e Rosenthal. J. of exper. Med., 49, 461, 1929.
17) Cooper, Rosenstein, Walster e Peizer. Ibid., 55, 531, 1932.
18) Bullowa. J. A. M. A., 102, 1560, 1934.
19) Bullowa e Wilcox. Arch. Int. Med., 55, 558, 1935.
20) Sutliff e Finland. J. A. M. A., 101, 1287, 1933.
21) Kohl e Reitzel. Ibid., 106, 1557, 1936.
22) Di Marco. Policlinico, Sez. Prat., n 6, 240, 1939.
23) Avery. J. A. M. A., 17, 70, 1918.
24) Sabin. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 26, 492, 1929; J. Infect. Dis., 46, 469, 1930.
25) Neufeld. Zeitsch. f. Hyg., 40, 54, 1902.

26) NEUFELD e ETINGER-TULCZYNSKA. Ibid., 115, 431, 1933.
27) ARMSTRONG. Brit. Med. J., n. 3708, 187, 1932.
28) LOGAN e SMEALL. Ibid., n. 3708, 188, 1932.
29) SABIN. J. A. M. A., 100, 1584, 1933.
30) NEUFELD, ETINGER-TULCZYNSKA. Zeitschr. f. Hyg., 115, 431, 1933.
31) COOPER e WALTER. Am. J. Publ. Health., 25, 469, 1935.
32) BECKLER e MCLEOD. J. Clin. Invest., 13, 901, 1934.
33) BULLOWA. J. A. M. A., 105, 1512, 1935.
34) TAPLIN, MENELY e HETTIG. Ibid., 111, 410, 1938.
35) ROEHLL. J. Lab. a. Clin. Med., 23, 180, 1937.
36) SCHLEIFSTEIN. N. Y. State Med. J., 38, 353, 1938.
37) WIKTOROW, SEMZOWA e OETTINGER. Zbl. Bakt., 131, 162, 1934.
38) GUNDEL. Klin. Woch., 12, 89, 1933; Zbl. Bakt., 127, 467, 1933.
39) GUNDEL e SEITZ. Klin. Woch., 12, 929, 1933.
40) WIKTOROW, DOMBROWSKAIA e EROFEFF. Zbl. Bakt., 132, 413, 1934.
41) OLIVER. J. Infect. Dis., t. 29, 518.
42) KLEIN. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 34, 488, 1936.
43) CECIL, BULLOWA, CHICKERING e CORWIN. J. A. M. A., 109, 1323, 1937.
44) HORSFALL, GOODNER e MC LEOD. Science, 84, 579, 1936. — GOODNER, HORSFALL e DUBOS. J. immunol., 33, 279, 1937. — HORSFALL, GOODNER, MCLEOD e HARRIS. J. A. M. A., 108, 1483, 1937.
45) COLIN, MCLEOD. Bull. of the N. Y. Acad. of Med., 116, febbraio 1939.

III.

ISTITUTO « CARLO FORLANINI »
CLINICA DELLA TUBERCOLOSI E DELLE MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. EUGENIO MORELLI

Il tasso ematico del cloro, fosforo inorganico, calcio, magnesio, sodio e potassio nella tubercolosi polmonare ed extrapolmonare.

S. CANOVA

La storia del pensiero medico sul ricambio minerale del tubercoloso si può riassumere in tre fasi successive le quali denotano il progresso gradualmente subìto dalle nostre conoscenze. La concezione primitiva sotto l'influenza della scuola francese inclinata per un deficit costante del ricambio minerale nella tubercolosi, ha ceduto poi al concetto contrario sostenuto dalla scuola tedesca.

Oggi prevale la tendenza ad ammettere la possibilità di anomalie ed anche ben importanti ma non legate essenzialmente e necessariamente ad una azione specifica metabolica del virus tubercolare.

Le numerose ricerche seguite dai vari autori con le più svariate modalità e con risultati spesso nettamente contrastanti tra loro sono state da me prese in esame ed analizzate. Ciò rappresenta il punto di partenza di questo lavoro eseguito nei laboratori di Fisiopatologia dell'Istituto nel quale sono esposti una serie di risultati ottenuti su un discreto numero di individui affetti da lesioni tubercolari polmonari di vario tipo ed in differente fase evolutiva o da localizzazioni extrapolmonari nei quali sono stati studiati i costituenti minerali più importanti del sangue: cloro, fosforo inorganico, calcio, magnesio, sodio e potassio. Oltre ad una sufficiente casistica infatti, soltanto

uno studio completo e comparativo avrebbe potuto giustificare un tale lavoro.

Nello svolgimento del tema farò precedere alcuni dati tecnici, esporrò poi i risultati ottenuti su individui normali, la casistica, le considerazioni e le conclusioni.

*
* *

Per le varie determinazioni ho adoperato i micrometodi seguenti per i quali rimando ai testi di biochimica o alle memorie originali essendo essi di uso molto comune.

Cloro: Metodo di Bang-Mohr.

Fosforo inorganico: Metodo colorimetrico Hellige di Benedict e Theis; *Journ. Biol. Chem.*, 1924, vol. 61, pag. 63.

Calcio: Metodo di Kramer e Tisdall, modificato da Tisdall; *Journ. Biol. Chem.*, vol. 56, 1923.

Magnesio: Metodo colorimetrico Hellige.

Sodio: Metodo di Müller; *Helv. Chim. act.* V.

Potassio: Metodo di Kramer e Tisdall. *Journ. Biol. Chem.*, vol. 46, p. 339, 1921.

Servendomi di tali metodi ho eseguito le determinazioni sempre sul siero di sangue di malati i quali al momento del prelevamento erano a digiuno da circa 10 ore e quindi in condizioni di relativo equilibrio biologico. Come risulta dalle seguenti tavole riassuntive il primo gruppo di ricerche riguardano soggetti affetti da forme subacute o stabilizzate di tubercolosi polmonare (tav. I), il secondo da forme polmonari acute, essudative (tavola II), il terzo gruppo infine svariate forme di tubercolosi extrapolmonare (tav. III).

Prima di iniziare le ricerche sui tubercolotici ho praticato vari esami su individui normali di ambo i sessi e di età varia: ecco i valori limite ottenuti:

Cloro	mgr. %	322-391
Fosforo inorganico	»	3-9
Calcio.	»	8,30-11,60
Magnesio	»	1,40-3,60
Sodio	»	388-319
Potassio	»	17-20

(Vedi Tavole)

*
* *

Considererò i dati riportati nelle seguenti tavole sulla scorta dei valori limite normali ed in rapporto alla localizzazione, al tipo ed alla gravità della malattia tubercolare dei vari soggetti allo scopo di stabilire:

1) se la tubercolosi determina o meno variazioni del tasso ematico dei costituenti minerali da me studiati;

2) in caso affermativo se le variazioni avvengono sempre o soltanto in concomitanza di determinate localizzazioni della malattia;

3) se c'è un quid di tipico in tali variazioni ed un rapporto proporzionale tra esse e gravità dell'affezione o, infine, se esse non siano un'espressione generica di sofferenza dell'organismo quale potrebbe aversi in altre svariate condizioni morbose.

Dato il numero e la varietà e complessità dei risultati, per facilitare tale compito è opportuno procedere innanzi tutto ad una disamina comparativa generica.

FORME POLMONARI SUBACUTE E STABILIZZATE.

Cloro:

Diminuito:

Normale: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 11, 12. 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 26.

Aumentato: 6, 7, 10, 16, 22, 25.

Fosforo inorganico:

Diminuito: 1, 17.

Normale: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26.

Aumentato: 2.

Calcio:

Diminuito:

Normale: 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 23, 24, 26, 26.

Aumentato: 3, 19, 21.

Magnesio:

Diminuito: 9.

Normale: 1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26.

Aumentato: 5, 6.

Sodio:

Diminuito:

Normale: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 26.

Aumentato: 1, 14, 17, 22, 25.

Potassio:

Diminuito: 17, 22, 25.

Normale: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 24, 26.

Aumentato: 1, 20, 21, 23.

N.	NOME	DIAGNOSI	STATO GENERALE
1	F. Ersilia	Lesioni fibro ulcerative del polmone S.	Non febbre. Tossiemia lieve. Nutrizione e sanguificazione buone.
2	V. Giovanni	Tbc. fibroulcerosa del polm. D. piccoli noduli nella reg. sottapicale controlaterale.	Temp. subfebbrile tossiemia lieve, nutrizione e sanguificazione buone.
3	M. Giorgio	Tbc. fibroulcerosa del polm. S. Empiema parapnt. S.	Non febbre. Tossiemia evidente. Nutrizione e sanguificazione buone.
4	B. Massimo	Caverna infraclaveare del polm. S.	Non febbre. Tossiemia lieve. Nutrizione e sanguificazione discrete.
5	B. Mario	Tbc. nodulare del polm. D. pnt. D.	Non febbre. Tossiemia lieve. Nutrizione e sanguificazione buone.
6	D. Giorgio	Caverna apicale S. Esiti di pleurite bilaterale.	Temp. subfebbrile. Tossiemia evidente. Nutrizione e sanguificazione discrete.
7	M. Caterina	Tbc. microcavernulare dei lobi superiori.	Temp. subfebbrile. Tossiemia evidente. Nutrizione e sanguificazione discrete.
8	D. Maria	Infiltrazione del lobo sup. S. in via di regressione.	Non febbre. Tossiemia lieve. Nutrizione e sanguificazione ottime.
9	S. Carmen	Lesioni fibroulcerative del lobo sup. S. pnt. S.	Non febbre. Tessiemia lieve. Nutrizione e sanguificazione buone. Modica astenia.
10	T. Pietro	Infezione primaria S.	Temp. subfebbrile. Tossiemia lieve. Nutrizione e sanguificazione buone.
11	M. Bianca	Tbc. cavitaria del polm. S.	Non febbre. Tossiemia lieve. Sanguificazione e nutrizione ottime.
12	B. Lores	Tbc. ulcerofibrosa polm. bilaterale pnt. bilaterale.	Temp. subfebbrile. Tossiemia evidente sanguificazione e nutrizione discrete.
13	Z. Lilia	Caverna apicale del polm. S.	Non febbre. Tossiemia lieve. Nutrizione e sanguificazione discrete.

Tavola 1

Alterazioni degli altri organi	Cloro mgr. %	Fosforo inorganico mgr. %	Calcio mgr. %	Magnesio mgr. %	Sodio mgr. %	Potassio mgr. %
Epatite tossinfettiva.	329,91	2,79	8,23	3,39	403,18	20,37
Tbc. ossea del mascellare inferiore.	360,16	9,21	11,35	4,41	299,64	18,97
Epilessia.	335 —	8,18	12,36	3,18	316,40	18,74
—	341 —	4,5	8,96	2,81	305 —	19,06
Tbc. epididimo bilaterale.	335 —	7,60	8,31	3,71	311,26	18,31
—	396 —	5,72	11,61	3,74	318,85	17,21
—	391,18	8,61	8,96	3,24	311,91	18,11
—	365,26	5,71	11,07	2,84	291,30	18,94
Tbc. surrenale.	328,11	6,17	10,50	1,29	289,91	19,75
—	393 —	8,22	8,91	3,24	314,85	17,41
—	327 —	3,65	11,48	2,20	290 —	20,01
—	385 —	3,71	8,16	1,96	311,40	17,34
—	376,23	4,15	10,45	3,20	309,38	17,91

N.	NOME	DIAGNOSI	STATO GENERALE
14	C. Vera	Tbc. ulcerofibrosa polm. bilaterale pnt. bilaterale.	Non febbre. Tossiemia lieve. Nutrizione e sanguificazione ottime.
15	P. Adolfo	Tbc. cavernulare del lobo sup. S.	Non febbre. Tossiemia evidente. Nutrizione e sanguificazione buone.
16	C. Anna	Tbc. ulcerofibrosa polm. bilaterale.	Non febbre. Tossiemia evidente. Nutrizione e sanguificazione discrete.
17	T. Claudia	Tbc. ulcerofibrosa del polm. S. Blanda diffusione micronod. controlaterale. Pnt. bilaterale a S. complicato a versamento.	Temperatura subfebbrile. Tossiemia evidente. Nutrizione e sanguificazione aluanto scadute.
18	C. Maria	Tbc. ulcerofibrosa del polm. D.	Non febbre. Tossiemia lieve. Nutrizione e sanguificazione buone.
19	P. Abba	Tbc. ulcerofibrosa del polm. D. Gravidanza a termine.	Non febbre. Tossiemia lieve. Nutrizione e sanguificazione discrete.
20	M. Maria	Tbc. micronodulare biapicale. Gravidanza a termine.	Non febbre. Tossiemia lieve. Nutrizione e sanguificazione discrete.
21	L. Giulia	Tbc. ulcerofibrosa polm. D. Pnt. D. Gravidanza a termine.	Non febbre. Tossiemia evidente. Nutrizione e sanguificazione buone.
22	F. Luisa	Tbc. ulcerocaseosa del polm. S. diffusione nodulare controlaterale, pnt. S. Gravidanza a termine.	Temp. subfebbrile. Tossiemia evidente. Nutrizione e sanguificazione scadute.
23	T. Giuseppa	Tbc. cavitaria del polm. S. Pnt. S. Gravidanza a termine.	Non febbre. Tossiemia lieve. Nutrizione e sanguificazione buone.
24	G. Lucia	Tbc. micronodulare dei lobi super. Gravidanza a termine.	Non febbre. Tossiemia lieve. Nutrizione e sanguificazione buone.
25	D. B. Pierina	Tbc. ulcerofibrosa del polm. S. Pnt. S. Gravidanza a termine.	Temp. subfebbrile. Tossiemia evidente. Nutrizione e sanguificazione discrete.
26	d. Enrico	Complesso primario D. complicato a versamento pleurico.	Temp. subfebbrile. Tossiemia lieve. Stato generale buono.

Segue **Tavola I**

Alterazioni degli altri organi	Cloro mgr. %	Fosforo inorganico mgr. %	Calcio mgr. %	Magnesio mgr. %	Sodio mgr. %	Potassio mgr. %
—	349,16	5,71	9,68	2,81	321 —	18,75
—	368,94	4,28	10,15	3,18	299,03	17,42
—	392,16	3,25	9,71	2,17	316,85	17,31
—	385,73	2,89	11,38	1,98	331,19	16,49
Lues.	341,50	7,48	10,87	3,22	295,13	18,86
—	372,75	3,27	14,5	1,92	318 —	17,13
—	351 —	3,47	9,18	1,87	302,16	21,06
—	390 —	5 —	14,12	2,15	310 —	17,96
—	418,06	3,25	10,18	3,21	348,75	16,21
—	329 —	7,22	10,27	1,45	291 —	20,16
—	379,18	3,75	8,27	2,61	302,70	17,79
—	415,28	3 —	10,30	2,21	394,25	14,06
—	369,31	5,47	8,29	2,35	311,62	17,15

N.	NOME	DIAGNOSI	STATO GENERALE
1	M. Giovanni	Empiema primitivo S. misto settico. Tbc. nodulare del polm. D.	Febbre alta. Tossiemia grave. Depauperamento fisico e della sanguificazione.
2	C. Ciro	Broncopolmonite caseosa del polm. D. Empiema D. misto ad insorgenza acuta.	Febbre. Grave stato tossiemico. Notevole depauperamento fisico e della sanguificazione.
3	R. Rino	Fibrotorace cavitario S. postpleuritico. Miliare circoscritta del lobo superiore D.	Febbre. Tossiemia marcata. Sensibile depauperamento fisico e della sanguificazione.
4	D. Otello	Tbc. ulcerocaseosa del polm. S. Empiema parapnt. S. con fistola parietale.	Febbre alta. Tossiemie grave. Notevole scadimento della nutrizione.
5	F. Gerardo	Tbc. polmonare ulcerofibrosa bilaterale.	Febbre. Tossiemia grave. Notevole dimagramento.
6	A. Sabbatino	Tbc. ulcerocaseosa del lobo sup. D. Fibrotorace cavitario S.	Febbre alta. Tossiemia grave. Depauperamento notevole fisico e della sanguificazione.
7	T. Antonio	Lesioni cavitarie del lobo super. S. Empiema parapnt. S. con fistola pleuropolmonare.	Febbre. Tossiemia grave. Depauperamento fisico e della sanguificazione.
8	B. Angelo	Tbc. ulcerocaseosa polmonare bilaterale.	Febbre alta. Tossiemia estrema. Notevole scadimento della nutrizione e della sanguificazione.
9	F. Enzo	Tbc. ulcerofibrosa polmonare bilaterale. Empiema parapneumotoracico S.	Febbre alta. Tossiemia grave. Notevole dimagramento.
10	C. Enrico	Tbc. ulcerocaseosa polm. bilaterale.	Febbre. Tossiemia marcata. Sensibile depauperamento fisico e della sanguificazione.
11	N. Luigi	Broncopolmonite caseosa S.	Febbre alta. Tossiemia grave. Notevole depauperamento fisico e della crasi sanguigna.
12	I. Stefano	Lesioni ulcerative con lobo super. D. con caverna infraclaveare. Emottoico cronico.	Febbre alta. Tossiemia marcata. Scadimento della nutrizione e della sanguificazione.
13	C. Mario	Tbc. ulcerofibrosa del polm. S. Diffusione controlaterale.	Febbre alta. Tossiemia grave. Nutrizione e sanguificazione notevolmente scadute.

Tavola II

Alterazioni degli altri organi	Cloro mgr. %	Fosforo inorganico mgr. %	Calcio mgr. %	Magnesio mgr. %	Sodio mgr. %	Potassio mgr. %
Tbc. intestinale.	399,85	3,15	8,11	1,36	341 —	16,28
Tbc. intestinale.	381 —	4,23	7,14	1,97	313,72	17,18
—	397,91	4,38	9,12	2,11	355,46	16,74
—	385,28	3,12	8,22	1,18	321,88	15,89
Tbc. intestinale.	345 —	2,71	6,49	2,08	312,35	16,91
Tbc. intestinale.	338,25	3,09	8,27	1,95	318,76	17 —
Tbc. intestinale. Sclerosi ren. luetica.	426,32	7,03	10 —	2,44	326,22	16,97
—	399,67	3,18	8,26	1,35	320 —	17,13
Tbc. intestinale.	307,19	1,12	5,68	1,96	314,56	17,94
Tbc. renale. Orchiepididimite tbc	385,24	3,22	8,17	1,72	325,06	18,31
—	399,24	4,11	7,09	1,45	335,63	16,96
—	375 —	5,26	10,18	2,37	311,95	17,41
Tbc. laringea.	396 —	3,03	8,14	1,81	327,92	18,05

N.	NOME	DIAGNOSI	STATO GENERALE
14	T. Giuseppe	Tbc. ulcerofibrosa del polm. S. con caverna lobare.	Febbre. Tossiemia marcata. Depauperamento fisico e della sanguificazione.
15	G. Giuseppe	Tbc. cavitaria del polm. D. Diffusione broncopneumonica controlaterale.	Febbre alta. Tossiemia grave. Scadimento della nutrizione.
16	C. Nicola	Tbc. ulcerofibrosa del polm. S. Diffusione micronodulare controlaterale. Empiema parapnt. S. con fistola polmonare.	Febbre. Tossiemia marcata. Depauperamento fisico e della crasi sanguigna.
17	A. Mario	Tbc. ulcerofibrosa polmonare bilaterale.	Febbre. Tossiemia grave. Scadimento della nutrizione.
18	S. Luigi	Tbc. cavitaria del polm. S. Diffusione broncopneumonica omo e controlaterale.	Febbre alta. Tossiemia estrema. Notevole depauperamento fisico e della sanguificazione.
19	D. Emilia	Tbc. ulcerocaseosa del polm. D. Empiema parapnt. D.	Febbre alta. Tossiemia grave. Scadimento della nutrizione e della sanguificazione.
20	T. Caterina	Caverna infraclaveare del polm. D. Disseminazione nodulare controlaterale.	Febbre. Tossiemia grave. Depauperamento fisico e della sanguificazione.
21	N. Lucia	Tbc. ulcerocaseosa del polm. D. Diffusione controlaterale. Empiema parapnt. D.	Febbre alta. Tossiemia estrema. Notevole depauperamento fisico e della sanguificazione.
22	L. Palmira	Tbc. ulcerocaseosa polmonare bilaterale.	Febbre alta. Tossiemia grave. Cospicuo depaupermento fisico e della crasi sanguigna.
23	B. Maria	Tbc. ulcerofibrosa polmonare bilaterale.	Febbre. Grave stato tossiemico. Depauperamento della nutrizione e della sanguificazione.
24	G. Carla	Tbc. ulcerocaseosa polmonare bilaterale.	Febbre alta. Tossiemia grave. Scadimento notevole della nutrizione e della sanguificazione.
25	M. Paola	Tbc. ulcerocaseosa polmonare bilaterale.	Febbre alta. Tossiemia estrema. Nutrizione e sanguificazione notevolmente scadute.
26	V. Maria	Tbc. ulcerocaseosa polmonare bilaterale.	Febbre. Tossiemia grave. Depaupermento fisico e della sanguificazione.

Segue **Tavola II**

Alterazioni degli altri organi	Cloro mgr. %	Fosforo inorganico mgr. %	Calcio mgr. %	Magnesio mgr. %	Sodio mgr. %	Potassio mgr. %
Tbc. con probabile amiloidosi intestinale.	391,74	4,16	8,41	2,66	314,37	18 —
Tbc. epididim. bilaterale.	403,24	2,85	9,17	1,75	326 —	18,55
—	368,92	2,13	10,26	1,97	335 —	17,03
Tbc. laringea.	391,65	3,45	9,71	2 —	320 —	16,98
—	418,22	3 —	8,91	1,27	341,75	15,13
—	387 —	4,18	10 —	2,36	304,14	18,06
—	328,81	5,29	10,46	3,17	297,55	18,32
Glomerulo nefrite.	421,79	3,92	8,27	1,83	328,35	17,03
—	385,61	3,16	9,11	2,26	321,34	16,71
—	381,19	5 —	9 —	3,21	317,85	17,47
Tbc. laringea.	402 —	3,16	7,72	1,55	341,18	15,36
Annessite tbc.	397,25	3,04	8,15	2,71	337,91	15,17
Tbc. laringea.	394,11	2,46	8,57	1,86	351,73	16,88

N.	NOME	DIAGNOSI	STATO GENERALE
27	B. Marta	Tbc. ulcerocaseosa diffusa polmonare bilaterale.	Febbre alta. Tossiemia grave. Scadimento notevole della nutrizione.
28	P. Lidia	Tbc. ulcerocaseosa del polm. D. Diffusione controlaterale	Febbre alta. Tossiemia grave. Depauperamento fisico.
29	M. Ada	Tbc. ulcerocaseosa pel polmone S.	Febbre. Tossiemia grave. Depauperamento della crasi sanguigna.
30	F. Tina	Tbc. ulcerocaseosa polmonare bilaterale.	Febbre alta. Tossiemia grave. Notevolte depauperamento fisico e della sanguificazione.
31	R. Sara	Tbc. ulcerocaseosa polmonare bilaterale.	Febbre alta. Tossiemia estrema. Depauperamento della nutrizione e sanguificazione.
32	G Maria	Tbc. ulcerocaseosa del polm. S. Diffusione nodulare controlaterale.	Stato febbrile. Tossiemia gravissima. Scadimento della nutrizione e della sanguificazione.
33	T. Lucia	Tbc. ulcerocaseosa polmonare bilaterale.	Febbre alta. Tossiemia grave. Nutrizione e sanguificazione scadute.
34	M. Luigi	Fibrotorace cavitario D. con grossa caverna lobare. Diffusione omo e controlaterale.	Febbre. Grave tossiemia. Scadimento notevole delle condizioni generali.
35	B. Dina	Tbc. ulcerocaseosa del polmone D.	Febbre. Tossiemia grave. Depauperamento fisico.
36	V. Francesca	Tbc. cavernulare polmonare biapicale.	Febbre. Tossiemia accentuata. Scadimento delle condizioni generali.
37	S. Pietro	Tbc. polmonare cavitaria bilaterale.	Febbre alta. Tossiemia grave. Depauperamento fisico e della sanguificazione.
38	F. Giovanna	Tbc. cavitaria del polmone D.	Febbre alta. Tossiemia grave Sintomatologia psicomotoria.

Segue **Tavola II**

Alterazioni degli altri organi	Cloro mgr. %	Fosforo inorganico mgr. %	Calcio mgr. %	Magnesio mgr. %	Sodio mgr. %	Potassio mgr. %
Tbc. intestinale.	375 —	1,94	6,27	1,33	305,21	17,42
—	389 —	4,18	9,41	2,72	314,36	18 —
—	386,67	3,92	8,75	2,98	321,49	17 —
Tbc. renale.	403,35	2,71	7,14	2,09	346,27	14,79
—	381,27	3,75	8,31	3,15	322,39	17,11
Tbc. laringea.	375,92	3,27	8,11	1,97	311,66	17,22
—	399,71	3 —	8 —	2,93	327,13	16,41
—	387,35	2,91	9,43	2,31	296,18	17,32
—	401 —	4,12	8,27	2,85	318,38	16,43
Risentimento renale.	396,58	3,22	8,13	1,77	325,61	17,94
—	367,14	3,71	9,28	3,14	299,87	16,08
Peritonite tbc. Meningite tbc.	399 —	2,27	7,86	1,39	331,14	17,67

N.	NOME	DIAGNOSI	STATO GENERALE
1	B. Gino	Empiema tbc. D. con fistola parietale.	Temp. subfebbrile. Tossiemia manifesta. Condizioni generale alquanto scadute.
2	T. Armando	Polisierosite tbc.	Febbre alta. Tossiemia evidente. Condizioni generali scadute.
3	C. Marco	Empiema tbc. D. settico ad evoluzione cronica con fistola parietale da pregressa toracetomia.	Febbre. Tossiemia grave. Scadimento della nutrizione e della sanguificazione.
4	C. Elvira	Pleurite essudativa D.	Temp. subfebbrile. Tossiemia lieve.
5	P. Carlo	Coxite tbc. D.	Non febbre. Non tossiemia. Condizioni generali buone.
6	F. Dina	Adenopatia sopraclaveare D. colliquata.	Non febbre. Non tossiemia. Condizioni generali discrete.
7	O. Enrico	Tbc. renale.	Temp. subfebbrile. Tossiemia evidente. Nutrizione e sanguificazione scadute.
8	C. Giuseppe	Adenopatia tracheobronciale.	Temp. subfebbrile. Tossiemia lieve. Sanguificazione scaduta.
9	D. Pierina	Polisierosite tbc.	Temp. Subfebbrile. Tossiemia lieve. Scadimento della sanguificazione.
10	S. Giuseppe	Tbc. cutanea.	Non febbre. Non tossiemia. Stato generale buono.
11	D. F. Guido	M. di Pott.	Non febbre. Non tossiemia. Stato generale buono.
12	R. Giuseppe	M. di Pott.	Non febbre. Non tossiemia. Stato generale buono.
13	C. Michele	M. di Pott.	Non febbre. Tossiemia lieve. Stato generale discreto.
14	G. Albina	Pleurite essudativa S.	Temp. subfebbrile. Non tossiemia. Stato generale discreto.
15	M. Antonietta	Sindrome addisoniana.	Tossiemia manifesta. Astenia. Dimagrimento.
16	P. Nicola	Sindrome addisoniana.	Non febbre. Tossiemia evidente. Astenia. Dimagrimento. Sensibilità precoce.
17	D. Girolama	Sindrome addisoniana	Non febbre. Tossiemia evidente. Astenia. Dimagrimento. Stato generale grave.

Tavola III

Alterazioni degli altri organi	Cloro mgr. %	Fosforo inorganico mgr. %	Calcio mgr. %	Magnesio mgr. %	Sodio mgr. %	Potassio mgr. %
—	336,51	4,46	10,12	3,24	297,16	18,11
Orchiepididimite tbc.	382 —	3,78	8,21	2,96	311,74	18,51
—	396,22	2,71	8,32	1,85	320 —	19,13
—	373,19	2,45	9,20	3,16	304,42	17 —
—	341 —	3,86	8,46	2,35	399,84	18,23
—	329,08	5,75	9,18	3,11	306 —	17,62
Orchiepididimite D.	398,27	2,91	11,34	1,85	328,66	18,31
—	356,41	3,78	11,27	3,60	311 —	18,93
—	366 —	3,27	10,31	2,85	311,13	18,46
—	374,12	3,65	11 —	3,21	315,32	19 —
—	385,31	5,27	10,13	3,59	279,22	19,63
—	379 —	6,17	10,42	2,94	307,28	18,22
—	381,38	4,65	9,29	1,98	309,77	18,67
—	387 —	3,11	10,18	3,21	311,32	19,79
—	327,11	5,42	10,63	2,81	289,94	19,62
Bronchiettasie bilaterali.	331,35	4,29	11,25	3,18	296,66	18,22
Lues.	298,54	3,71	9,26	1,84	306 —	26,59

FORME POLMONARI ACUTE.

Cloro:

Diminuito: 9.

Normale: 2, 4, 5, 6, 10, 12, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 27, 28, 29, 31, 32, 34, 37.

Aumentato: 1, 3, 7, 8, 11, 13, 15, 18, 21, 24, 25, 26, 30, 33, 35, 36, 38.

Fosforo inorganico:

Diminuito: 5, 9, 15, 16, 26, 27, 30, 34, 38.

Normale: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 33, 35, 36, 37.

Aumentato:

Calcio:

Diminuito: 1, 2, 5, 9, 11, 13, 24, 25, 27, 30, 32, 33, 36, 38.

Normale: 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 28, 29, 31, 34, 35, 37.

Aumentato:

Magnesio:

Diminuito: 4, 18, 27.

Normale: 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38.

Aumentato:

Sodio:

Diminuito:

Normale: 2, 5, 6, 8, 9, 12, 14, 17, 19, 20, 23, 27, 28, 32, 34, 35, 37.

Aumentato: 1, 3, 4, 7, 10, 11, 13, 15, 16, 18, 21, 22, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 33, 36, 38.

Potassio:

Diminuito: 1, 3, 4, 5, 18, 22, 24, 25, 26, 30, 33, 35, 37.

Normale: 2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 23, 27, 28, 29, 31, 32, 34, 36, 38.

Aumentato:

FORME EXTRAPOLMONARI.

Cloro:

Diminuito: 17.

Normale: 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16.

Aumentato: 3, 7.

Fosforo inorganico:
Diminuito: 3.
Normale: 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17.
Aumentato:

Calcio:
Diminuito:
Normale: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17.
Aumentato:

Magnesio:
Diminuito:
Normale: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17.
Aumentato:

Sodio:
Diminuito:
Normale: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17.
Aumentato: 7.

Potassio:
Diminuito:
Normale: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16.
Aumentato: 17.

I risultati così raggruppati in modo del tutto sintetico rivelano che soltanto in una percentuale di casi i valori di uno o più ioni si allontanano decisamente dalla norma. Precisamente, la percentuale va da un minimo nelle forme extra polmonari ad un massimo in quelle polmonari acute, gravi, ed è specialmente ad aumenti del cloro e del sodio che si riferiscono le variazioni. Ma i risultati vanno considerati gruppo per gruppo più dettagliatamente.

Nella tabella I, dei 26 casi di forme polmonari subacute e stabilizzate, solo in tre ed in modo del tutto lieve si hanno deviazioni del fosforo inorganico, aumentato in un caso, diminuito negli altri due; similmente il magnesio è diminuito in un caso, aumentato in due. In altri tre casi si ha aumento del tasso ematico del calcio il quale però soltanto in due è sensibilmente alto (19-21): si trattava di due donne con gravidanza a termine. Il potassio è diminuito lievemente in due malate con lesioni bilaterali a tipo subacuto e tossiemia evidente, più sensibilmente in una gravida monolaterale; è invece modicamente aumentato in una monolaterale stabilizzata ma con epatite tossinfettiva ed in tre gravide a termine stabilizzate dal punto di vista polmonare. In un maggior numero di casi si hanno invece valori abnormi del cloro e del sodio il primo essendo aumentato in sei casi, il secondo in cinque; dei casi, due sono in comune, il 22 ed il 25: il primo con affezione bilaterale in fase subacuta, tossiemia evidente e gravidanza, l'altro con affezione mo-

nolaterale ulcero-fibrosa del pari tossiemica e gravida. Per i rimanenti se si eccettuano il caso n. 10 con infezione primaria sinistra ed aumento del cloro ed i casi 1 e 14 con aumento del sodio di cui il primo con epatite tossinfettiva già citato per aumento del potassio ed ambedue stabilizzati polmonarmente, si nota in comune soltanto depauperamento dello stato generale ed evidente tossiemia.

Se passiamo ora al gruppo delle forme polmonari acute, qui la percentuale dei casi che si allontanano dalla norma per uno o più dei costituenti minerali in studio è sensibilmente maggiore e le variazioni si riferiscono specialmente ad aumento del cloro e del sodio ed a diminuzione del potassio e del calcio. Quest'ultimo è diminuito in quattordici casi ma ad eccezione di due, il 9 ed il 27, in genere i valori sfiorano il limite minimo normale.

I due casi erano affetti da lesioni gravi essudative bilaterali e tbc. intestinale con tossiemia e denutrizione cospicua. Diminuzione del potassio si ha in tredici ammalati, essa però è sensibile soltanto in quattro e precisamente nel caso n. 4 con lesioni essudative monolaterali ma complicate ad empiema grave fistolizzato, nel n. 24 con tbc. essudativa bilaterale e tbc. laringea, nel n. 25 con forma bilaterale grave ed annessite tbc. e nel 30 in cui oltre a lesioni ulcerocaseose polmonari vi era tbc. renale.

I rimanenti, ad eccezione di uno, erano ammalati gravi ma senza particolari differenze con gli altri di tutto il gruppo.

Il cloro è diminuito in un caso, aumentato in diciassette. La diminuzione riguarda il caso n. 9 già citato a proposito del calcio, mentre gli aumenti, sensibili in 7 casi, si riferiscono quasi totalmente agli ammalati più gravi. la più gran parte con complicazioni laringee, intestinali, renali, ecc., di questi un caso di meningite. Dei diciassette casi in nove vi era contemporanea diminuzione del calcio, in dieci contemporanea diminuzione del potassio, in sei infine del calcio e del potassio insieme.

In quanto al sodio, esso in ventun casi su trentotto presenta valori più alti del limite massimo normale, sensibilmente più alti in sette; di questi ultimi, sei sono compresi in quindici casi in cui c'è contemporaneo aumento del cloro. Di questi quindici casi ancora il potassio è diminuito in nove, il calcio in otto, potassio e calcio insieme in sei: i soggetti più gravi di cui alcuni in periodo quasi premortale. Un cenno appena meritano i tre casi in cui il magnesio è lievemente diminuito. Del pari lieve è la diminuzione del fosforo inorganico la quale però si estende a nove casi di cui sette con concomitanti lesioni specifiche di altri organi ed in stato di estrema gravità. Dei nove casi quattro presentano valori abnormi o soltanto del cloro e sodio (15) o del cloro, potassio e sodio (26) o del cloro e sodio (38) o infine del cloro, calcio, potassio e sodio.

Un ultimo gruppo di considerazioni riguardano la tabella III in cui figurano le più svariate forme di tbc. extrapolmonare.

Tralasciando i valori del calcio e del magnesio normali in tutte diciassette, la percentuale maggiore di variazioni si riferisce al cloro, diminuito in un caso e aumentato in due, mentre il fosforo inorganico è in un caso solo diminuito e valori alti di sodio e potassio del pari si constatano in un solo caso.

È interessante notare come nell'unico caso con diminuzione di cloro si tratta di uno dei tre soggetti con sindrome addisoniana che risultò effettiva-

mente tale al controllo autoptico: accanto al dato sensibilmente basso del cloro vi è forte aumento del potassio, fatto già noto nella letteratura. Gli aumenti del cloro riguardano due casi piuttosto gravi, l'uno con empiema tbc. l'altro con tbc. renale: in quest'ultimo anche il sodio era aumentato.

In base a questa disamina dei settantun casi studiati, mi sembra si possano ammettere, nell'ambito dei rapporti tra malattia tubercolare e contenuto minerale del sangue, le seguenti conclusioni:

1) La tubercolosi può determinare variazioni del tasso ematico del cloro, fosforo inorganico, calcio, magnesio, sodio e potassio che si esplicano specialmente con aumento del cloro e del sodio e diminuzione del calcio e del potassio. A parte i valori decisamente abnormi, vi è una certa tendenza nella quasi totalità dei casi riportati a valori piuttosto alti di cloro e di sodio.

2) La percentuale maggiore di variazioni si hanno nelle forme polmonari e specialmente in quelle acute gravi, tanto più se complicate ad altre localizzazioni e con compromissione notevole dello stato generale.

3) Il fatto che le alterazioni si verificano specialmente nei casi gravi e nemmeno in tutti, induce a pensare che ad eccezione forse del cloro e del sodio, non sia soltanto il virus tubercolare, il fattore determinante ma che possano entrare in giuoco altre influenze quali la febbre, lesioni funzionali di organi, disturbi alimentari ecc., vale a dire influenze contingenti, legate allo stato complessivo dell'organismo al momento dell'esame.

RIASSUNTO.

L'A. ha determinato il tasso del cloro, fosforo inorganico, calcio, magnesio, sodio e potassio nel siero di sangue di 64 individui affetti da tubercolosi polmonare e di 17 affetti da tubercolosi extra polmonare, con i seguenti risultati:

1) La malattia tubercolare può indurre modificazioni dei valori dei suddetti elementi e specialmente aumento del cloro e del sodio e diminuzione del calcio e del potassio.

2) Il maggior numero e le più sensibili variazioni si hanno nelle forme polmonari, tanto più se gravi e complicate.

3) Il fatto che variazioni si abbiano specialmente nei casi gravi e non in tutti, induce a pensare che non sia soltanto il virus tubercolare a determinarle, ma che possano entrare in giuoco influenze relative allo stato del complessivo organismo al momento dell'esame.

BIBLIOGRAFIA.

AGOSTONI. *Il metabolismo del fosforo nella tbc. polmonare.* La Clinica Med. Ital., I, 1927.

ALPERIN-OTHERS. *Level of calcium and potassium in blood in tuberculosis.* Vrach dielo, 12, 1929.

BOOTH-BROGA. *Relation of toxicity in pulmonary tuberculosis to diffusible non diffusible calcium ratio.* Ann. Rev. Tuber., 25, 1932.

BARBEIRO-MASCHIO. *Modificazioni della calcemia e della curva calcemica nei malati di tubercolosi polmonare grave in seguito ad applicazione di raggi ultravioletti agli arti.* Giorn. di Tisiol., 10, 1931.

BONANNO. *Sistema neurovegetativo e tasso sanguigno del calcio e potassio nella tubercolosi polmonare.* Riv. di Pat. e Clin. d. tuberc., 5, 1931.

BRAHIC-ANDRAC. *Recherches du chlore chez les tuberculeux pulmonaires.* La Presse Méd., 99, 1938.

CAPUANI-SALARIS. *Il calcio nella tubercolosi.* Arch. Ist. Bioch. Ital., 7, 1935.

CHISKEY. *The distribution of phosphorus in the blood in turberculosis.* Journ. Lab. a Clin. Saint Louis, 25, 1934.

DIEZ FERNANDEZ. *Calcemia en tuberculosis pulmonar.* Arch. de med. cir., y. espec., 33, 1930.

DULUGEA-HAGIESCU. *Relations betwenn proteins calcium, phosphorus and potassium of blood in pulmonary tuberculosis.* Riv. stünt med., 21, 1932.

GHERARDINI. *Il ricambio azotato e minerale nella tbc. polmonare.* Rivista di Patol. e clinica della tbc., 1929.

GIR. *Tuberculose et phosphore.* Le Phare Médical, 161, 1936.

GIRAULT. *Etude de la clorémie et de la réserve alcaline chez les tuberculeux pulmonaires.* Thèse de Marseille, 1937-38.

GATTO. *Il contenuto in cloro nel sangue dei bambini tubercolotici durante lo choc da tubercolina.* Pediatria, 39, 1931.

HURMUZACHE, SCRIHE e PARTTIN. *Les variations de la calcémie, de l'équilibre acido-basique et du calcium ionique dans la tuberculose pleuro pulmonaire.* Compt. rend. soc. de biol., 109, 1932.

LEULIER, GRIFFON e BERNARD. *Sur le potassium sanguin des tuberculeux.* Compt. rend. soc. de biol., 103, 1930.

LOVISATO. *Contributo allo studio della calcemia nei tubercolosi.* Giorn. di Tisiol., 6, 1932.

MAYER-BISCH. *Mineralstoffweschsel us Wasserhanshalt der Tuberckulose.* Ergehn. d. Tuberculose, 1931.

MELODIA. *Variazioni del contenuto del Ca e del K nel siero di sangue durante lo choc da tubercolina.* Pediatria, 41, 1933.

MEMMA. *Il cloro plasmatico nella tubercolosi polmonare infantile.* Pediatria, 44, 1936.

MEERSSEMAN-SEGUIN. *Recherches sur la calcémie au cours de certains états tuberculeux.* Revue de la tuberculose, 5, 1935.

POINSO-GIRAULT. *Note sur les hypochlorémies des tuberculeux pulmonaires.* La Presse Méd., 99, 1938.

POPOVICI *Contribution à l'étude du rôle du metabolisme mineral dans la tuberculose infantile incipiente.* Rev. Française de Pédiatr., 10, 1934.

REITEROWSKI-KOCCN. *Prognostic value of determination of relation of potassium to calcium in blood serum in pulmonary tuberculosis.* Polska gaz. lek., 8, 1929.

SCHOENHEIT. *The magnesium and calcium content of the blood and blood plasma of tuberculous patients.* Am. Journ. Med. Sc., 1925.

SEIDELIN. *Hypochloraemia in pulmonary tuberculosis.* Acta tuberc. Scandinav., 81, 1935.

TOMIZAWA. *Calcium and magnesium content of serum in relation to sadimentation rate in pulmonary tuberculosis.* Mitt. a. d. Med. A. Kav. zu Kioto, 1936.

TARSITANO. *Il rapporto cloro globulare, cloro plasmatico nella tubercolosi polmonare.* Morgagni, 74, 1932.

Roma, 1940 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Volume XLVII Roma, 1° Marzo 1940 - XVIII Num. 3.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1940

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA E TERAPIA CLINICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore prof. C. FRUGONI.

L'interferometria in endocrinologia

Dott. R. RUBEGNI, assistente.

(*Continuazione e fine; v. num. preced.*)

AFFEZIONI TIROIDEE

CASO X. — M. D., a. 36, m. Morbo di Flaiani-Basedow.

Anamnesi familiare: La madre soffre di diabete.

Anamnesi fisiologica: Negativa.

Anamnesi patologica: Non malattie degne di nota: solo una certa facilità ad ammalare di bronchite. Da 2 mesi il p. accusa astenia, cambiamento del carattere con tendenza all'irritabilità, cardiopalmo, iperidrosi, ronzii alle orecchie, senso di sbattimento epigastrico. Insieme gli occhi divenivano sporgenti e lucidi, comparivano tremori alle mani, l'appetito aumentava, mentre invece diminuiva il peso corporeo. Qualche lieve movimento subfebbrile, qualche irregolarità dell'alvo, con scariche diarroiche post-prandiali. Minzione per un certo periodo abbondante, con nicturia. Incerta la deposizione sulla funzione sessuale.

E. O.: Soggetto normotipo, in buone condizioni generali. Facies ansiosa basedoviana. Psiche vivace con apprensività. Notevole esoftalmo bilaterale, con rima palpebrale ampia, occhio lucido: presenti Graefe, Stellwag e Moebius. Pulsazione vivace dei vasi del collo. La tiroide non sembra aumentata di volume, nè presenta caratteri patologici Tremore evidente, a piccole scosse, a carico degli arti superiori, Negativo il resto dell'E. O.

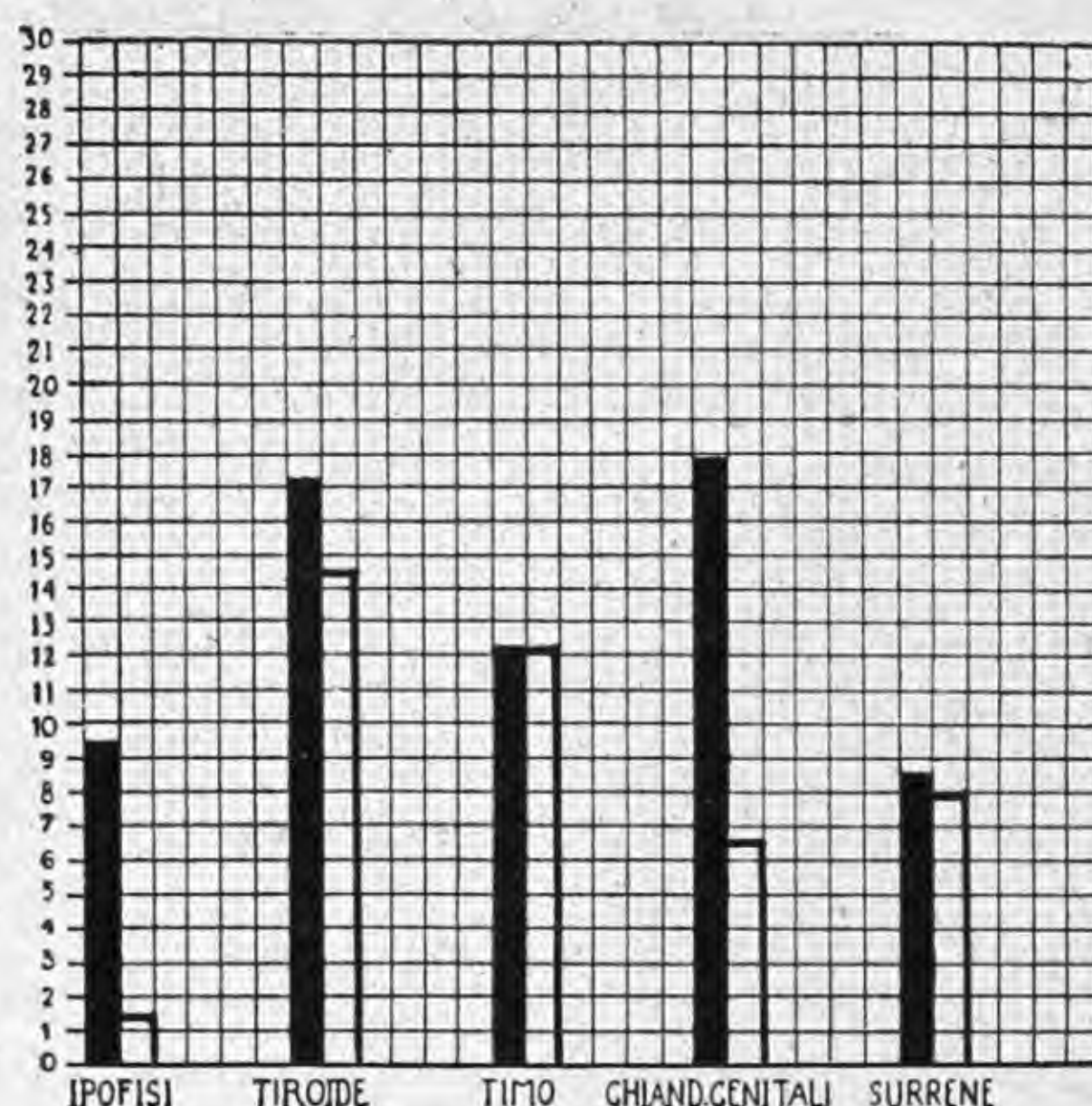
RICERCHE. — *Esame sangue*: Linfomonocitosi.

Pressione arteriosa: Mx. 145; Mn. 70.

Metabolismo basale: + 76 %.

Glicemia: 0,94‰.

Radiografia torace: L'ombra mediana del torace si prolunga in alto con un'area opaca, che si proietta al di sopra dell'arco aortico ed è delimitata a D. da un contorno obliquo in alto e all'esterno, fino a raggiungere il bordo esterno della prima costa, a S. da una linea più tendente alla verticale, tanto che taglia a metà l'apice nella sua lunghezza. La densità di detta ombra è inferiore a quella dell'aorta.

Esame interferometrico:

I risultati in questo caso sono veramente sorprendenti, già che i valori che si discostano dalla norma, modificando l'andamento della curva, sono quelli a carico delle gonadi e dell'ipofisi: d'altra parte la tiroide risulterebbe normale. In questo senso la risposta non sarebbe attendibile, anche ammettendo una compromissione ipofisaria, come qualche A. sostiene nel Basedow. Se invece si considerasse la curva come una curva bassa, si potrebbero ritenere normali i valori per l'ipofisi e le gonadi, e in eccesso gli altri. Forse così il quadro interferometrico si avvicinerebbe di più a quello clinico. Se non che non ci crediamo autorizzati a sostenere una simile interpretazione e il risultato va considerato senz'altro come poco attendibile.

Caso XI. — L. R., a. 41, f. Morbo di Flaiani-Basedow.

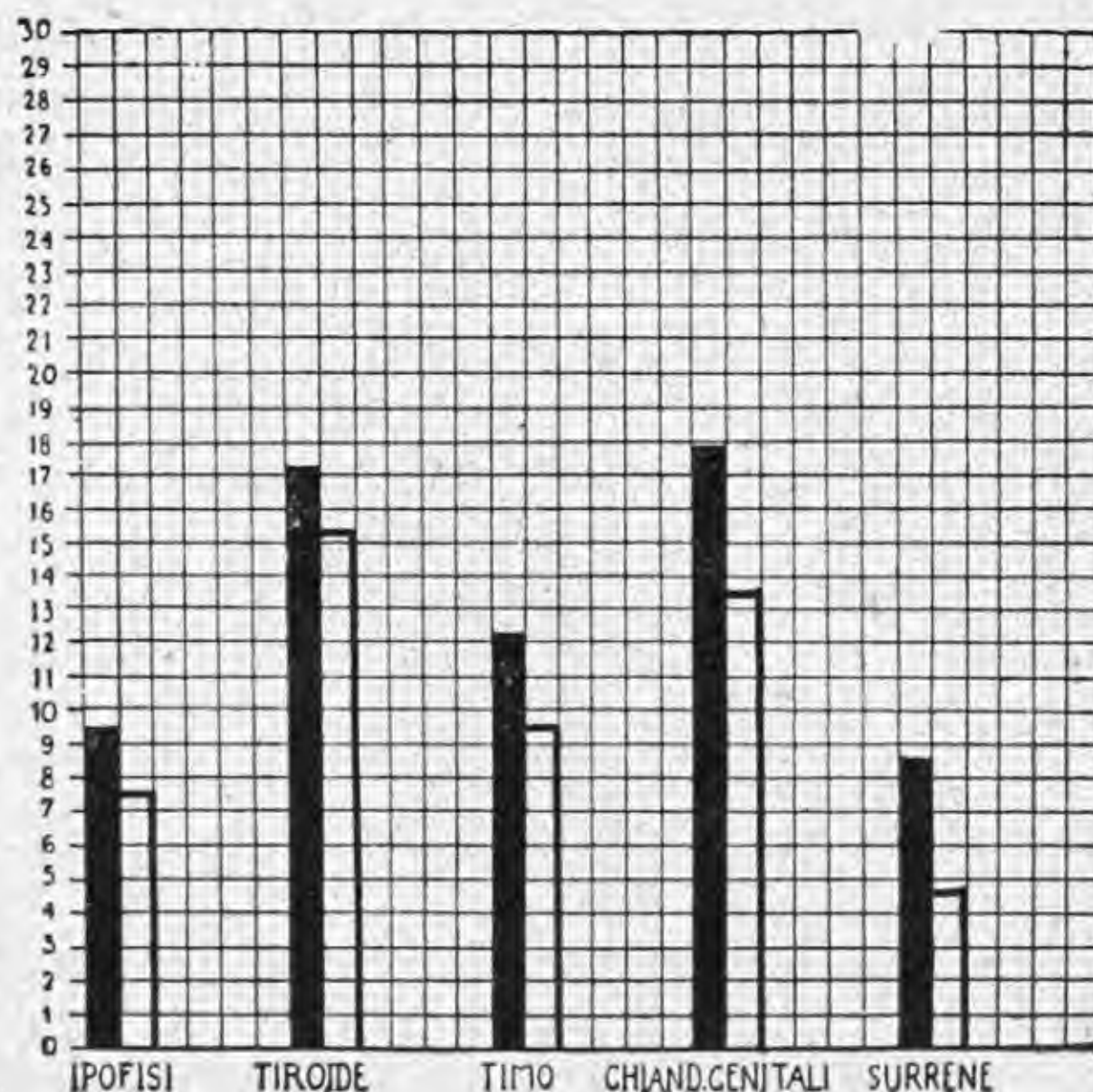
Anamnesi familiare: Negativa.

Anamnesi fisiologica: Negativa. Mestruata a 15 a., mestruazioni sempre regolari fino a 3 a. fa, quando sono diminuite di quantità e di durata: da 3 anni amenorrea.

Anamnesi patologica: Tre mesi fa, quasi improvvisamente, notevole astenia e successivamente prurito diffuso a tutto il corpo, tremore alle mani, ingrossamento del collo, dispnea, edemi agli arti inferiori, periodi di diarrea.

E. O.: Facies ansiosa. Esoftalmo bilaterale di modico grado. Accennati Graefe e Moebius. Struma di grado discreto, diffuso, su cui si palpa un fremito e si ascolta un soffio. Tremori a piccole scosse a carico degli arti superiori. Oltre a questo, segni di scompenso cardio circolatorio di notevole entità.

Ricerche. — *Metabolismo basale*: + 44%.

Esame interferometrico:

Ci si trova di fronte ad una curva ad andamento normale, che ha solo il valore per il surrene relativamente un po' più basso. Anche in questo caso il risultato dell'esame non ha corrisposto alle condizioni patologiche.

Caso XII. — S. E., a. 38, f. Morbo di Flaiani-Basedow.

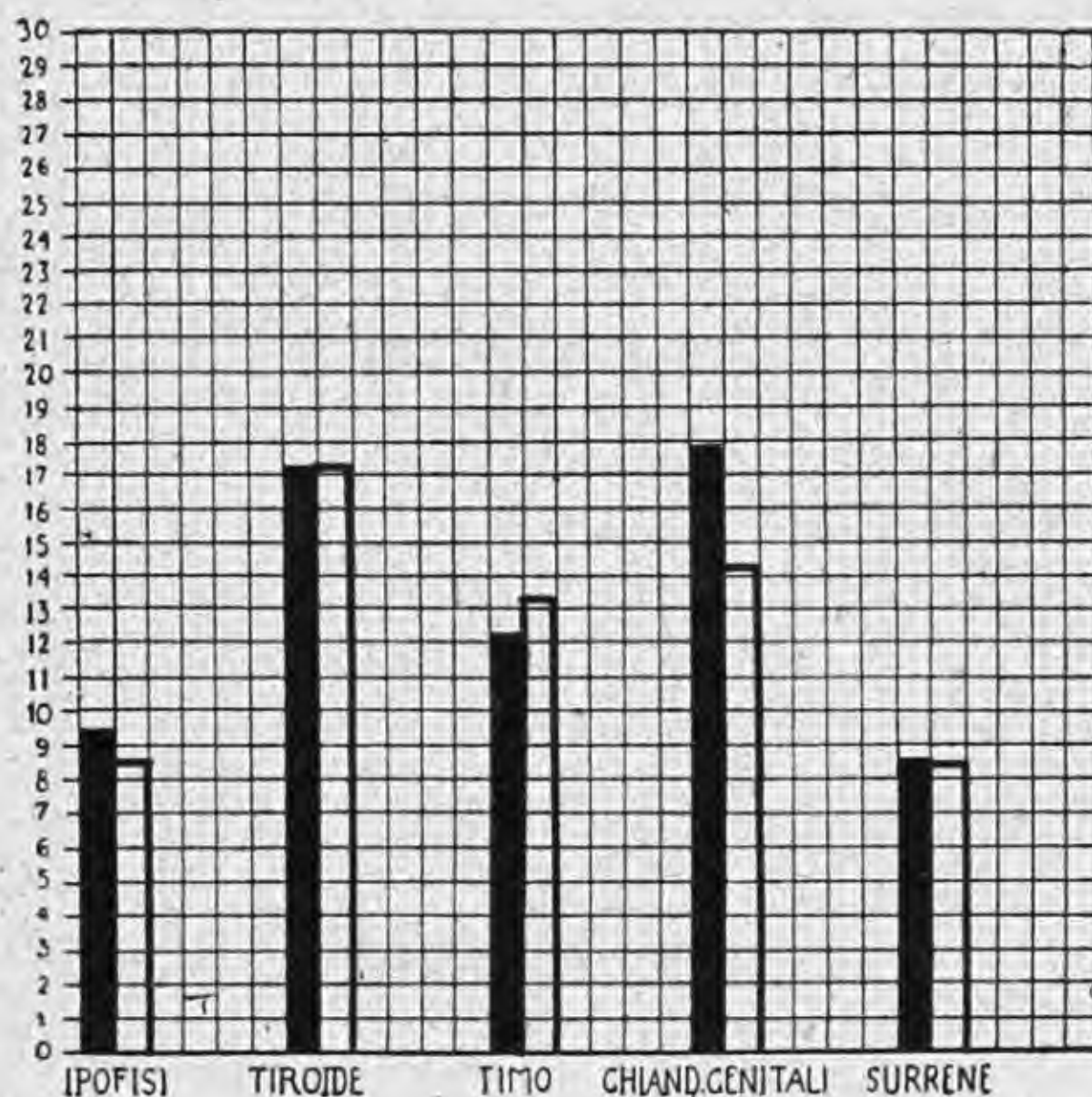
Anamnesi familiare: Negativa.

Anamnesi fisiologica: Negativa. Le mestruazioni, in passato sempre regolari, da 8 mesi sono divenute scarse.

Anamnesi patologica: Circa 9 mesi fa ha incominciato a dimagrare, ad accusare nervosismo, astenia, palpitazione cardiaca, spesso diarrea. Dopo qualche mese fu constatato aumento di volume della tiroide e sottoposta a trattamento con antitiroidina. Dopo un miglioramento transitorio la p. è peggiorata e per questo chiede ricovero in Clinica.

E. O.: Soggetto longilineo, in condizioni generali scadenti. Stato di irrequietezza. Iperidrosi. Tachicardia. Non esoftalmo nè altri segni della serie oculare. Tiroide aumentata di volume, specie nei due lobi laterali, e di consistenza in modo uniforme: vi si ascolta, specie a S., un rumore di soffio. Fini tremori a carico degli arti superiori. Negativo il resto dell'esame obbiettivo.

Ricerche. — *Esame sangue*: Linfomonocitosi. *Metabolismo basale*: + 85 %. *Pressione arteriosa*: Mx. 135; Mn. 75.

Esame interferometrico:

Anche in questo caso, nonostante l'entità della forma morbosa, la ricerca ha dato una curva perfettamente normale.

Caso XIII. — J. C., a. 44, f. Morbo di Flaiani-Basedow.

Anamnesi familiare: La madre è sofferente di diabete.

Anamnesi fisiologica: Nulla di notevole. Mestruata a 16 a., le mestruazioni sono state sempre regolari ma abbondanti e dolorose: da 3 mesi è amenorroica.

Anamnesi patologica: In giovane età malattie non degne di nota. Sui 25 anni inizio di manifestazioni cutanee discromiche, a tipo di vitiligo, a distribuzione simmetrica, prima al petto e poi agli arti, che ancora persistono e sono in evoluzione. Circa 5 anni fa, la m. ha preso ad accusare facile irritabilità, tremori alle mani, insonnia, inappetenza, facile sudorazione, disturbi tutti che, con l'abolizione del vino e del caffè, si ridussero moltissimo, solo residuando un certo nervosismo e qualche tremore alle mani. Ma 2 anni fa di nuovo peggioramento delle sue condizioni, questa volta con la comparsa di un lieve esoftalmo, di notevole dimagramento, di periodi diarroici, di sofferenze cardiache a tipo di palpitazione e di dispnea, di fenomeni vasomotori: insieme perdita dei capelli e dei peli. Pare vi fosse poliuria con nicturia e che comparissero edemi alle gambe a tipo di stasi. Non modificazioni volumetriche della tiroide. Con cure non specifiche tutti questi disturbi si attenuarono, così che dopo 10 mesi circa dall'inizio di questo periodo, la m. si sentiva

discretamente bene. Però da 5 mesi in modo acuto sono ricomparsi i soliti disturbi, con carattere di maggior gravità, per una maggiore astenia, uno spiccato dimagramento, l'insistenza della diarrea, l'intensità dei fatti vasomotori, specialmente dopo la cessazione delle mestruazioni, avvenuta dopo tre mesi dall'inizio di questo periodo. Sempre dispnea, palpitazioni, edemi agli arti inferiori, poliuria con nicturia, prurito tormentoso al tronco in cui, come agli arti, comparivano nuove discromie, perdita di capelli e di peli.

E. O.: Soggetto di II costituzione, con disarmonia corporea per una magrezza che interessa solo la metà superiore del corpo. Condizioni generali scadenti. La cute, piuttosto secca, presenta numerose chiazze di vitiligo distribuite per lo più simmetricamente al tronco e agli arti. Scarsezza dei peli al pube e alle ascelle. Pannicolo adiposo diversamente distribuito, come si è detto, fra metà superiore e inferiore del corpo. Ipereccitabilità e iperemotività con facilità ai fenomeni vasomotori e sudorali. Tachicardia. Facies basedoviana con note di iperpituitarismo. Rima palpebrale sbarrata, specie a D., dove il margine palpebrale superiore non raggiunge il bordo superiore della cornea. Discreto esoftalmo, più evidente a D.: scarso Stellwag: non Graefe nè Moebius. Naso stretto, scarsamente pervio: palato alto, stretto, ogivale. Tumefazione diffusa della tiroide, più spiccata nel lobo D., di consistenza fibro-elastica, su cui si ascoltano rumori di soffio. Tremori evidenti a carico degli arti superiori. Negativo il resto dell'E. O., se si eccettua un cuore un po' ingrandito, con un rumore di soffio sistolico alla punta ed una epatosplenomegalia di discreta entità.

RICERCHE. — *Esame sangue*: Linfomonocitosi. *Pressione arteriosa*: Mx. 130; Mn. 62.

Esame oculistico: Nulla al visus, al fundus e al campo visivo.

Radiografia cranio: Normale la volta. Sella piccola, poco trasparente, con apofisi clinoidee molto ravvicinate ed aditus piccolissimo. Seno sfenoidale molto ampio ed illuminato. Normali i seni facciali e i frontali.

Metabolismo basale: + 68%.

Azione dinamico specifica degli alimenti: Prima del pasto: cal. 2169: Q. R. 0,61; dopo 1 h.: cal. 3210: Q. R. 0,52: + 48 %; dopo 2 h.: cal. 2227: Q. R. 0,84: + 2 %; dopo 3 h.: cal. 1962: Q. R. 0,83: —9,5 %; dopo 4 h.: cal. 1962: Q. R. 0,83: —9,5 %.

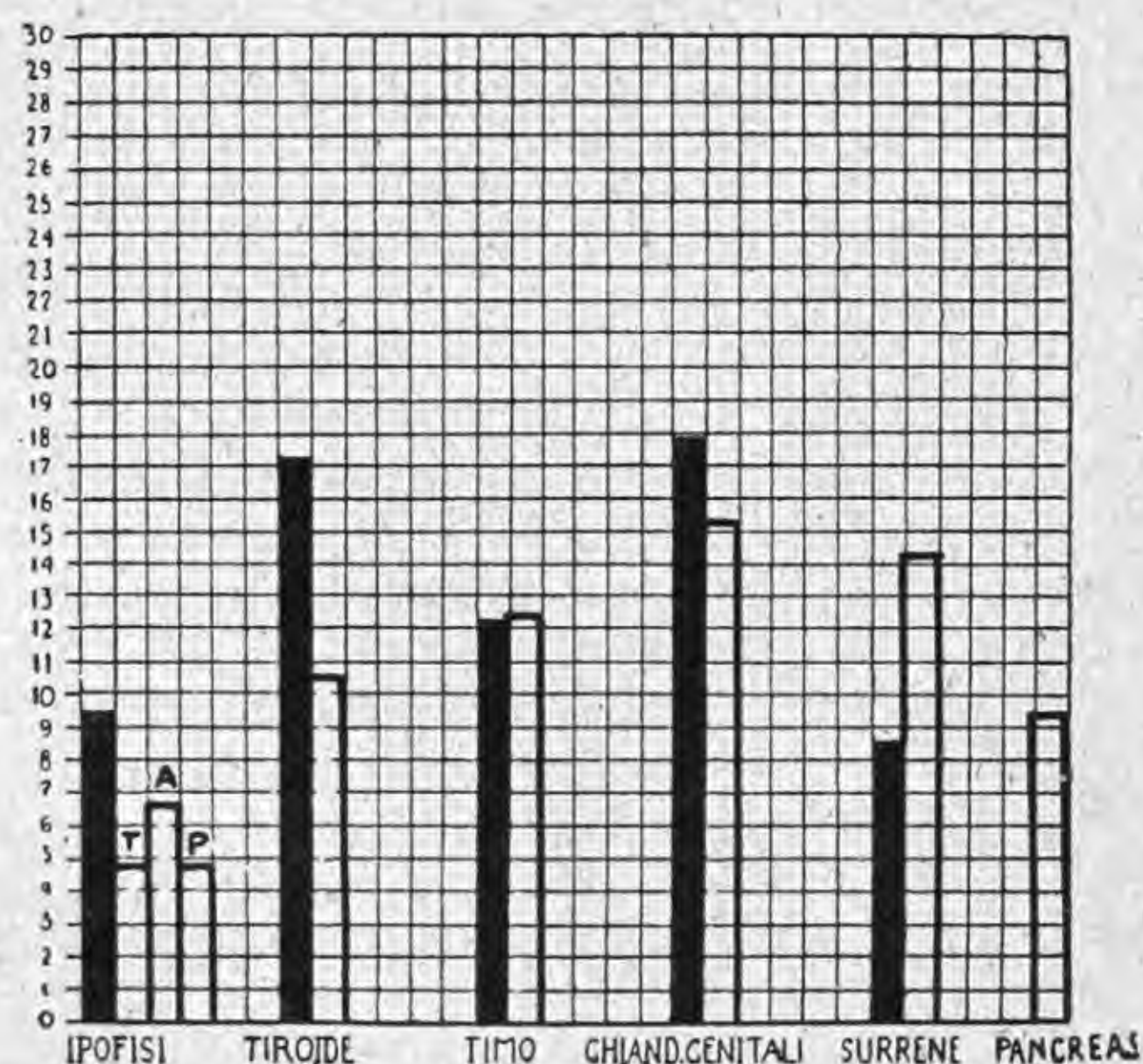
Glicemia: 0,63‰; *Azotemia*: 0,42‰.

Curva glicemica da carico di glucosio (sangue capillare): prima 0,84‰; dopo mezz'ora 1,80; dopo 1 ora 1,42; dopo 2 ore 0,85; dopo 3 ore 0,78.

Curva glicemica da carico di glucosio (sangue venoso): prima 0,89‰; dopo mezz'ora 1,72; dopo 1 ora 1,46; dopo 2 ore 0,87; dopo 3 ore 0,72.

Curva ad andamento normale, ma con identità di valori nel sangue capillare e venoso, come si osserva nell'insufficienza insulare.

Curva glicemica sotto adrenalina (1. mgr. intramuscolare): prima 1,37‰; dopo mezz'ora 1,40; dopo 1 ora 1,53; dopo 2 ore 1,49; dopo 3 ore 1,51.

Esame interferometrico:

La risposta è in questo caso in accordo col quadro clinico, rivelando disfunzioni a carico della tiroide, dell'ipofisi, del surrene e del pancreas.

Caso XIV. — V. A., a. 50, f. Morbo di Flaiani-Basedow.

Anamnesi familiare: Negativa.

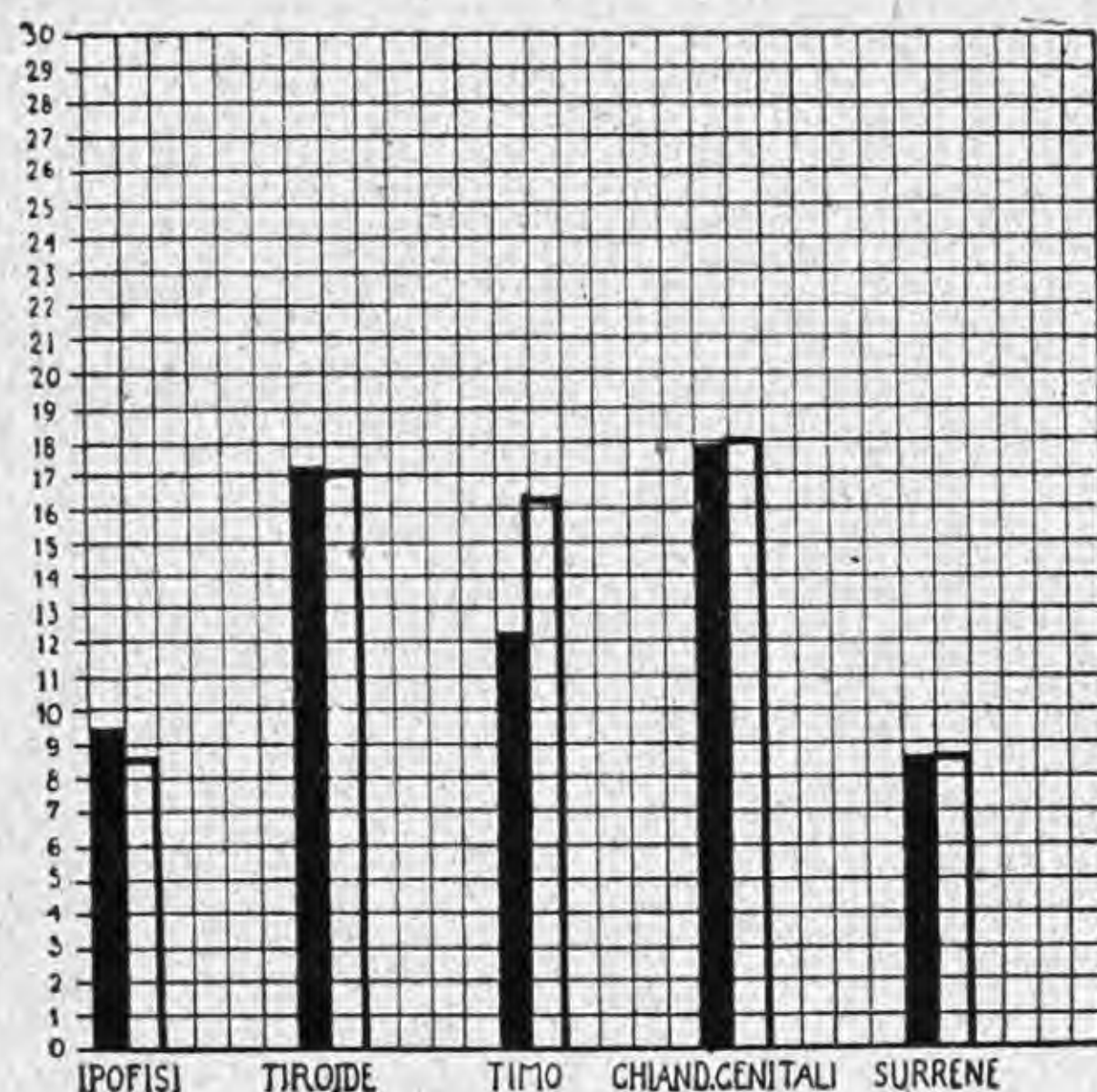
Anamnesi fisiologica: Negativa.

Anamnesi patologica: Nulla in passato. Da circa una decina di anni la p. si è accorta di essere cambiata di carattere, nel senso di una eccitabilità e di un'irritabilità insolite per lei, ha preso a lamentarsi d'insonnia, di cardiopalmo, di facili sudorazioni, di astenia, di periodi diarroici. Successivamente ha notato che il collo le diventava più voluminoso e gli occhi le si facevano più sporgenti. Da allora è sensibilmente diminuita di peso.

E. O.: Facies basedoviana, con occhi sbarrati, lucidi e rima palpebrale ampia. Discreto esoftalmo. Presenti Graefe e Stellwag. A carico del collo tumefazione notevole della tiroide, che appare uniformemente ingrandita, di consistenza fibroelastica, sensibile al toccamento. Tachicardia sui 90-100 battiti al minuto. Tremori poco evidenti a carico degli arti superiori. Praticamente negativo il resto dell'e. o.

Ricerche. — *Metabolismo basale*: + 46%.

Mancano altre ricerche trattandosi di malata di ambulatorio.

Esame interferometrico:

La curva è perfettamente normale nei suoi rapporti, tranne solo per il timo il cui valore è un po' elevato. Non si ha, contrariamente al quadro clinico, alcun segno di compromissione endocrina.

Caso XV. — P. P., a. 37, f. Morbo di Flaiani-Basedow.

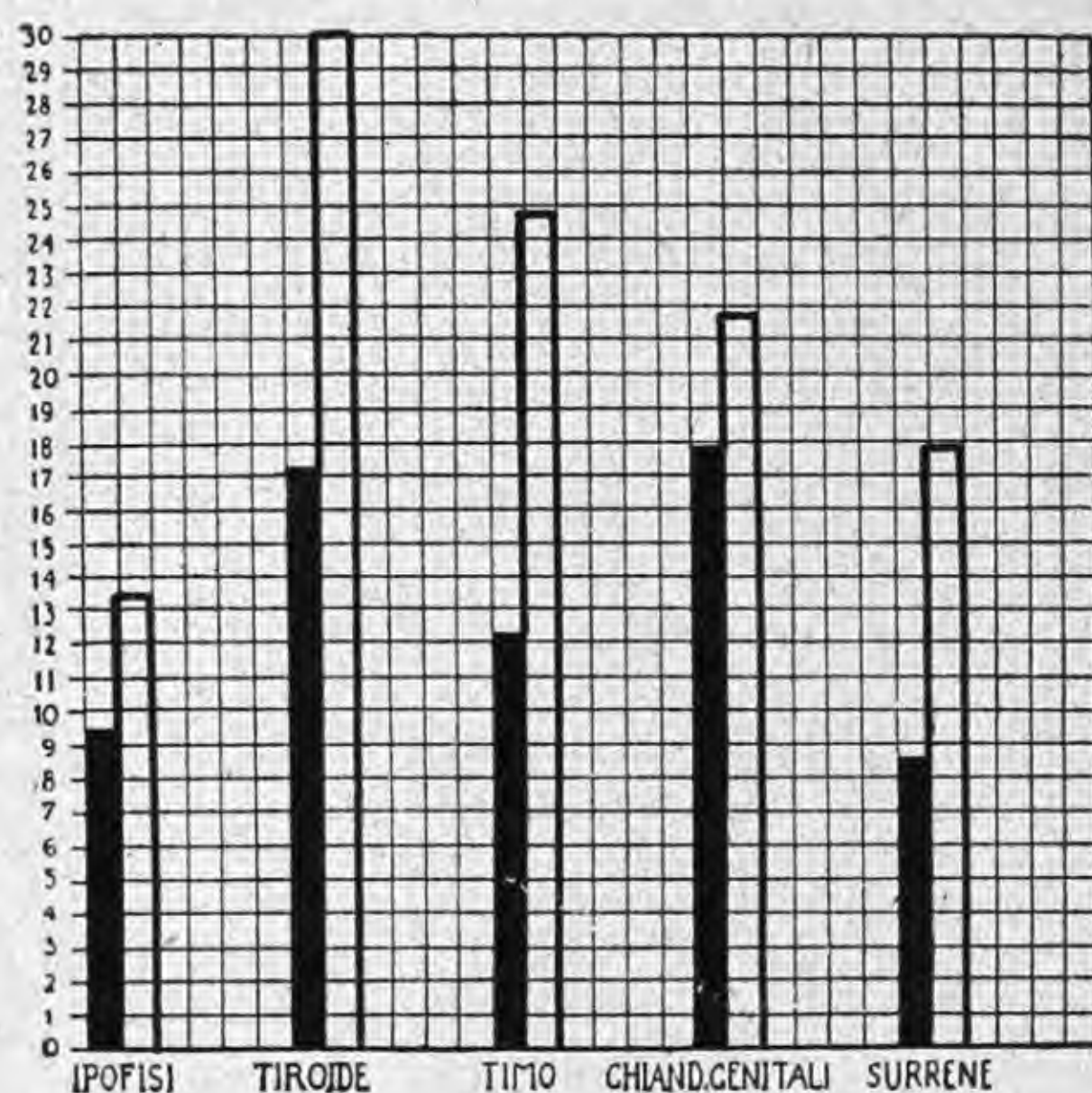
Anamnesi familiare: Negativa.

Anamnesi fisiologica: Negativa.

Anamnesi patologica: Da 2-3 anni la m. si è accorta che gli occhi le divenivano progressivamente più sporgenti: quasi contemporaneamente notava una certa eccitabilità con esauribilità alle fatiche, un leggero ma progressivo dimagramento. Sopratutto per l'esoftalmo, che è divenuto notevole, la p. si sottopone a visita medica.

E. O.: L'obiettività riguarda esclusivamente la presenza di segni della serie distiroidea; esoftalmo bilaterale, di grado assai marcato, tanto che la congiuntiva bulbare si presenta arrossata, per la mancata protezione palpebrale; Graefe e Stellwag presenti; tachicardia; facile sudorazione; tremori a mani protese. La tiroide invece è scarsamente aumentata di volume e non presenta speciali reperti.

Ricerche. — Mancano trattandosi di malato di ambulatorio.

Esame interferometrico:

Si tratta evidentemente di una curva a valori elevati, in cui però è facilmente riconoscibile la prevalenza della tiroide in accordo col quadro clinico.

CASO XVI. — R. C., a. 38, f. Gozzo.

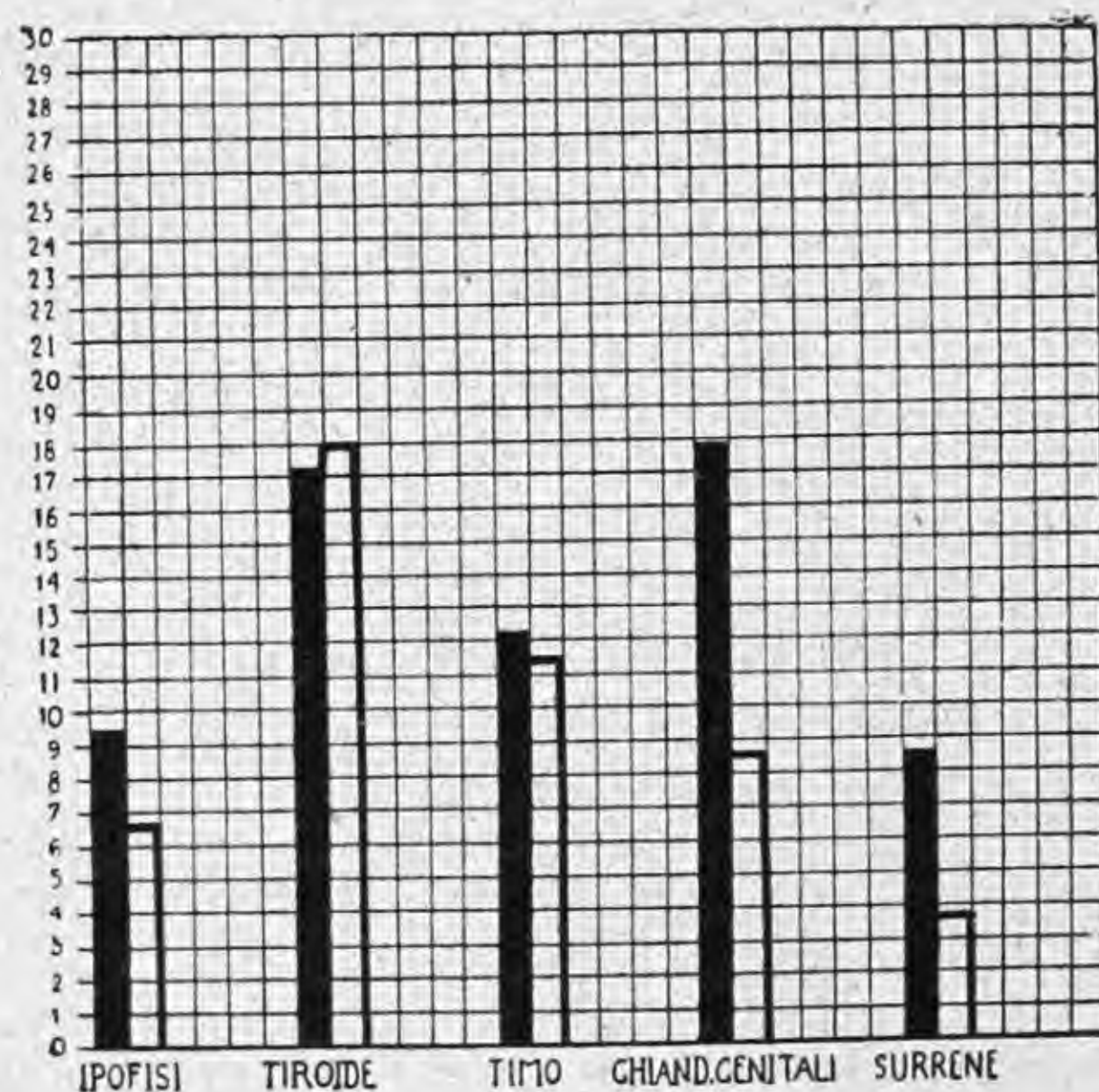
Anamnesi familiare: Negativa.

Anamnesi fisiologica: Negativa.

Anamnesi patologica: La m. non sa di aver sofferto malattie degne di nota. Sempre a suo ricordo ha avuto il collo un po' grosso, ma in questi ultimi anni la tumefazione è divenuta particolarmente voluminosa. La p. non avverte disturbi, tranne qualche difficoltà nella deglutizione. Non proviene da zona in cui sia registrato gozzo endemico.

E. O.: Nessun segno clinico nè di ipertiroidismo nè di ipotiroidismo. Anche l'e. o. dei vari organi e apparati è praticamente negativo, tutta l'obiettività limitandosi alla constatazione di un voluminoso gozzo, che interessa tutti i lobi della tiroide, di consistenza fibro-elastica.

RICERCHE. — *Metabolismo basale*: + 9%.

Esame interferometrico:

Dall'esame non risultano, come era da aspettarsi, segni di disfunzione tiroidea, e anche ipofisi e timo presentano valori in proporzione fra loro. Invece a carico delle gonadi

e del surrene si hanno valori fermentativi notevolmente bassi, che è difficile interpretare data la negatività dell'e. o.

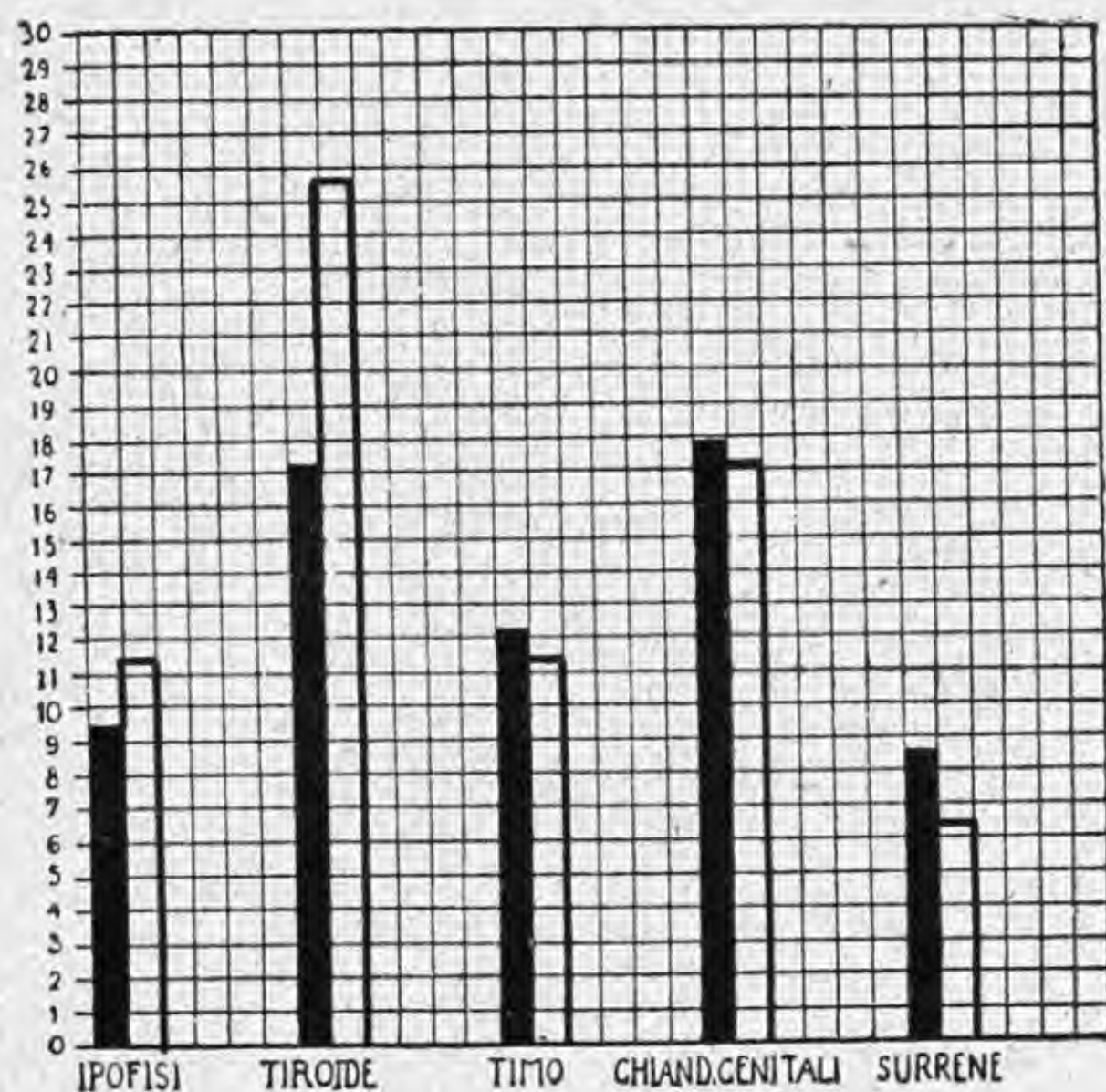
CASO XVII. — M. C., a. 60, f. Gozzo basedovificato.

Anamnesi familiare e fisiologica: Negative.

Anamnesi patologica: Praticamente negativa, oltre la presenza da moltissimi anni di una notevole tumefazione della regione anteriore del collo, che non provocava particolari disturbi. Da una quindicina di anni la m. però ha incominciato ad avvertire una certa esauribilità, modico deperimento, periodi di insonnia, senso di cardiopalma. In coincidenza a questi disturbi pare che la tumefazione del collo sia un po' aumentata di volume.

E. O.: Tutta l'obiettività riguarda la regione anteriore del collo, dove si nota una voluminosa tumefazione che risulta essere a carico della tiroide, di consistenza fibro-elastica, a superficie quasi liscia, indolente. Non segni evidenti di distiroidismo, se si eccettua una rima palpebrale un po' ampia, la presenza di fini tremori agli arti superiori e una modica tachicardia (90 polsi al minuto).

RICERCHE. — *Metabolismo basale*: + 31%.

Esame interferometrico:

La curva si presenta normale, tranne un valore elevato a carico della tiroide che si accorda col metabolismo basale e coi dati clinici.

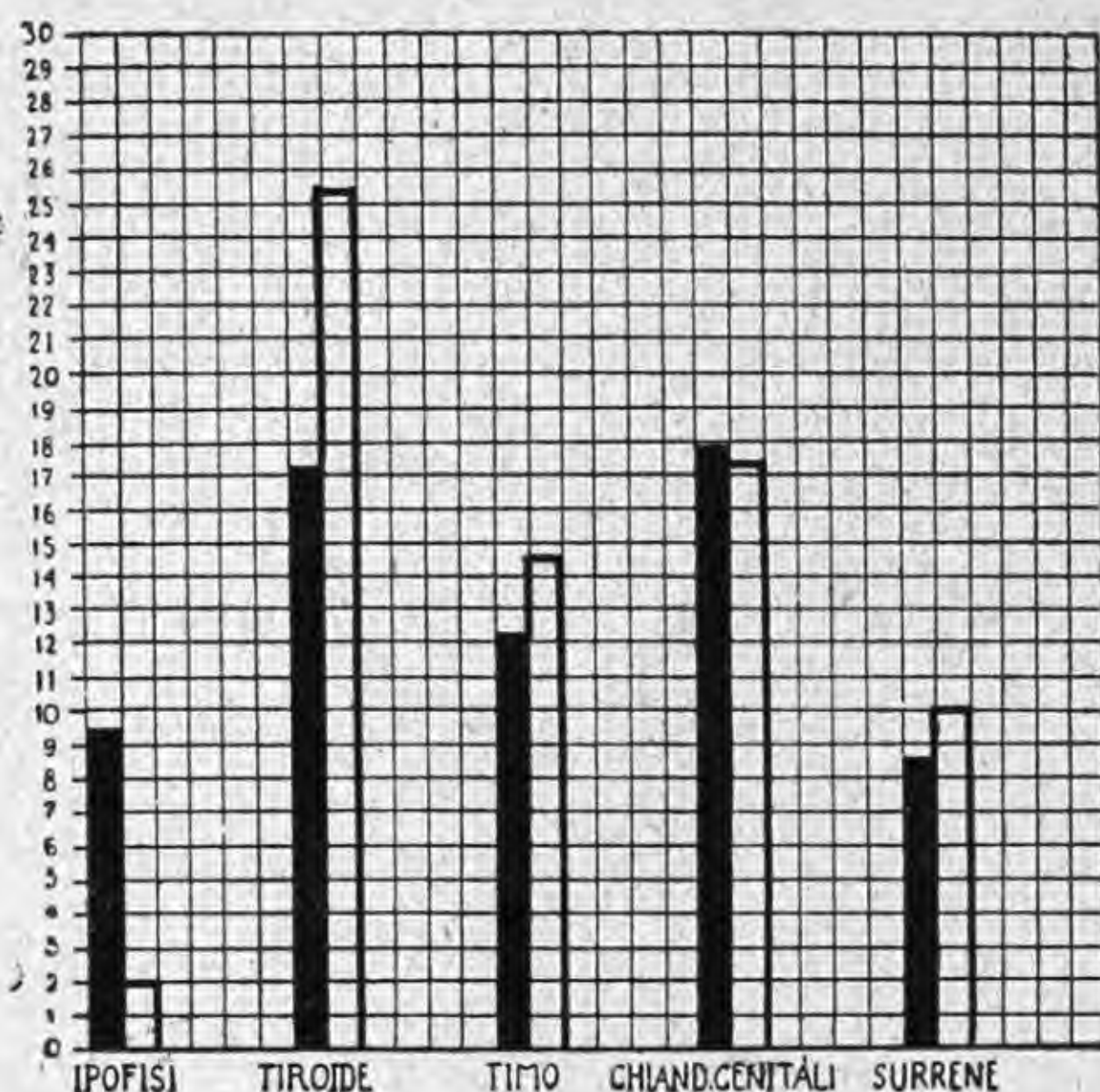
CASO XVIII. — P. A. M., a. 67, f. Neoplasma della tiroide con metastasi ossee.

Anamnesi familiare e fisiologica: Negative, se si eccettua il fatto che la m. è nata ed ha vissuto per molti anni in zona dove è frequente il gozzo.

Anamnesi patologica: Non ricorda malattie degne di nota. Da 10-20 anni ha notato la presenza nella regione anteriore del collo di una tumefazione, della grandezza di un uovo di piccione, che non le arrecava disturbi di sorta. Da tre mesi dolenzia sorda alla spalla D., che è successivamente risalita al collo e alla nuca, trasformandosi in dolore molto intenso. Pare che la tumefazione del collo sia aumentata in volume e in consistenza. In questo periodo notevole deperimento ed astenizzazione.

E. O.: Soggetto brachitipo, in condizioni generali scadenti e di discreta anemizzazione. Quasi impossibili e dolentissimi tutti i movimenti del capo e sopratutto quelli di flesso-estensione. Dolente la cranio percussione specie alla nuca. Dolente il pigiamento della II e III vertebra cervicale. Alla faccia anteriore del collo, si nota una tumefazione, della grandezza di un uovo di pollo, che risulta a carico della tiroide, di consistenza duro-fibrosa, indolente, a superficie liscia, ricoperta da cute normale. Negativo il resto dell'e. o.

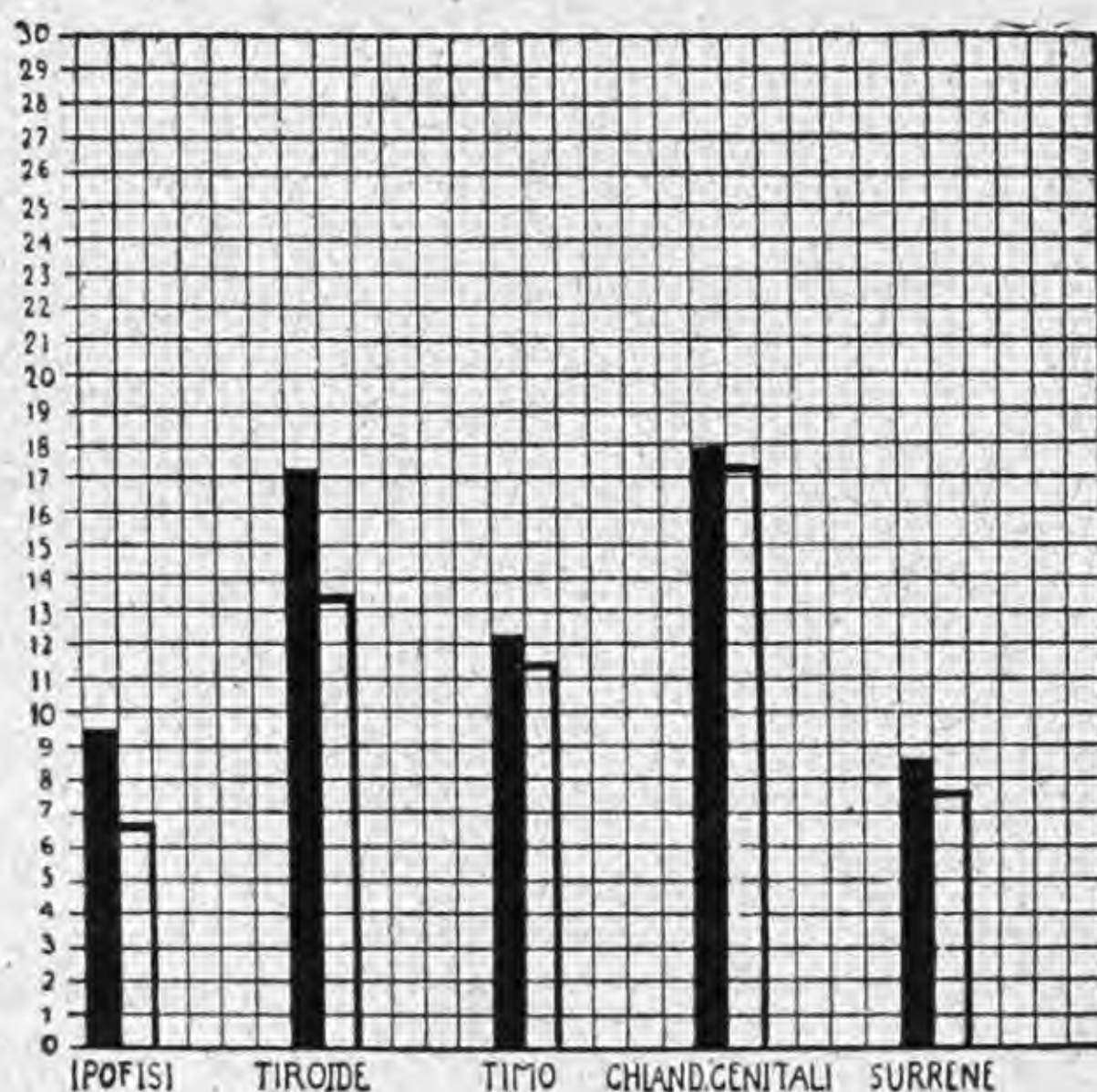
RICERCHE. — *Radiografia cranio e vertebre cervicali*: Si osservano aree di decalcificazione sospette per forme metastatiche. *Metabolismo basale*: + 61%.

Esame interferometrico:

La curva ha un andamento deformato per un valore in eccesso a carico della tiroide e un valore in difetto a carico dell'ipofisi. Mentre il primo è in accordo col metabolismo basale, per il secondo non sapremmo cosa pensare, per lo meno che non si volesse ammettere una metastasi di cui mancano però i segni clinici e radiologici.

Caso XIX. — C. A., a. 39, f. Lieve ipertrofia della tiroide.

Anamnesi familiare, fisiologica e patologica: Negative. La m. si è accorta da molto tempo di avere il collo un po' grosso, senza che questo le procuri alcun disturbo. Non accusa alcun segno da riferirsi a disfunzioni endocrine.

E. O.: Negativo, se si eccettua la presenza di una tiroide un po' aumentata di volume in modo diffuso, di consistenza normale. Non segni di distiroidismo.

Esame interferometrico:

L'esame, che abbiamo volutamente praticato in un caso non nettamente endocrinopatico, ha dato una curva normale, come era da aspettarsi.

*
* *

I risultati dell'interferometria nelle affezioni tiroidee sono contradditori anche secondo molti AA. sostenitori in genere del metodo. Mentre nei casi di mixedema e di ipotiroidismo si rivela all'interferometro una netta disfunzione tiroidea (Giraud, Reisen, ecc.), quasi tutti gli AA. sono d'accordo nel constatare che l'interferometria non depone per un'alterazione tiroidea negli ipertiroidismi e sopratutto nel morbo di Basedow. Si ottengono spesso valori normali e valori bassi che è difficile interpretare con certezza nel senso di una iperfunzione. Per questo da molti AA. (Zimmer, Laignel-Lavastine e Boquien, Durupt e coll., ecc.) è stato consigliato di servirsi nel caso del Basedow dell'« opzim » del gozzo basedoviano in paragone agli « opzim » degli altri gozzi: con questa tecnica, dando valore alla più elevata fra le degradazioni degli « opzim » dei vari gozzi, si riuscirebbe a svelare in una curva apparentemente normale una disfunzione tiroidea. Se non che, a parte che questo metodo non ha dato nelle mani di Laroche e Grigaut buoni risultati, ma anzi inferiori a quelli della tecnica abituale, ci sembra che il concetto di considerare nella ricerca il Basedow, non come una endocrinopatia, ma come un tumore, sia veramente strano. Se si venisse in questo ordine di idee, anche in molte altre endocrinopatie (acromegalia, m. di Addison, ecc.) bisognerebbe rinunciare alla tecnica abituale e tutti i risultati riferiti dovrebbero essere riveduti con la modificazione suddetta. Nella nostra casistica in realtà i risultati dell'indagine interferometrica, non sono stati in genere molto soddisfacenti, ma non inferiori a quelli ottenuti negli altri gruppi di endocrinopatie.

DISFUNZIONI SESSUALI

Caso XX. — M. A., a. 30, m. Eunucoidismo.

Anamnesi familiare: Negativa.

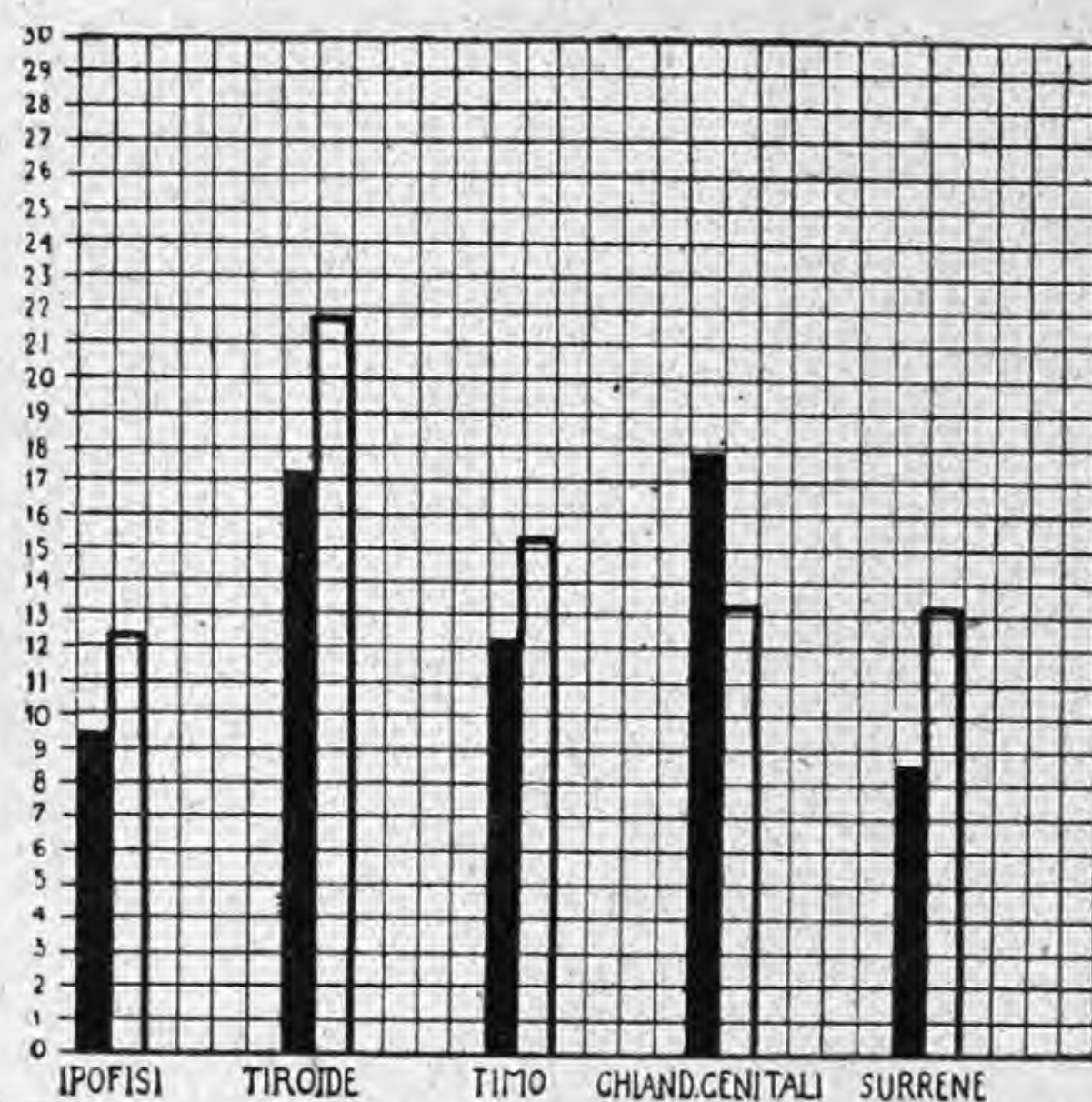
Anamnesi fisiologica: Nato a termine da parto fisiologico, ha avuto allattamento mercenario: normali i primi atti. Sviluppo scheletrico apparentemente normale. Non crisi puberale. Assenza di libido.

Anamnesi patologica: Disposto alle malattie delle prime vie del respiro, soffre da tempo di gastrite.

E. O.: Soggetto longilineo di età apparente molto inferiore alla reale. Arti notevolmente sviluppati in confronto al tronco, con ossa di aspetto tubolare. Sistema pilifero non sviluppato al viso e scarsamente rappresentato nelle altre sedi. Mancanza quasi completa dei caratteri sessuali secondari. Pene di dimensioni inferiori alla norma. Scroto vuoto di testicoli, che non si palpano nemmeno lungo i tragitti inguinali. Pannicolo adiposo scarso ma ben distribuito. Muscolatura tonica e trofica. Psiche pronta, sensorio integro.

Ricerche. — *Radiografia cranio*: Sella turcica piccola, di forma rotondeggiante: lamina quadrilatera ispessita e pneumatizzata, come pneumatizzate sono le apofisi clinoidee posteriori. Le anteriori appaiono grossolane. Tendenza alla platibasia. Seno sfenoidale ampio.

Esame interferometrico:

IPOFISI TIROIDE TIMO GHIAND.GENITALI SURRENE

Considerando la curva come a valori tendenzialmente elevati, è evidente come l'unico valore, che si discosta da questa tendenza, è quello della gonade. È in ogni modo però una curva molto incerta cui non saremmo in grado di attribuire un significato deciso.

Caso XXI. — P. D., a. 47, m. Criptorchidia, ginecomastia.

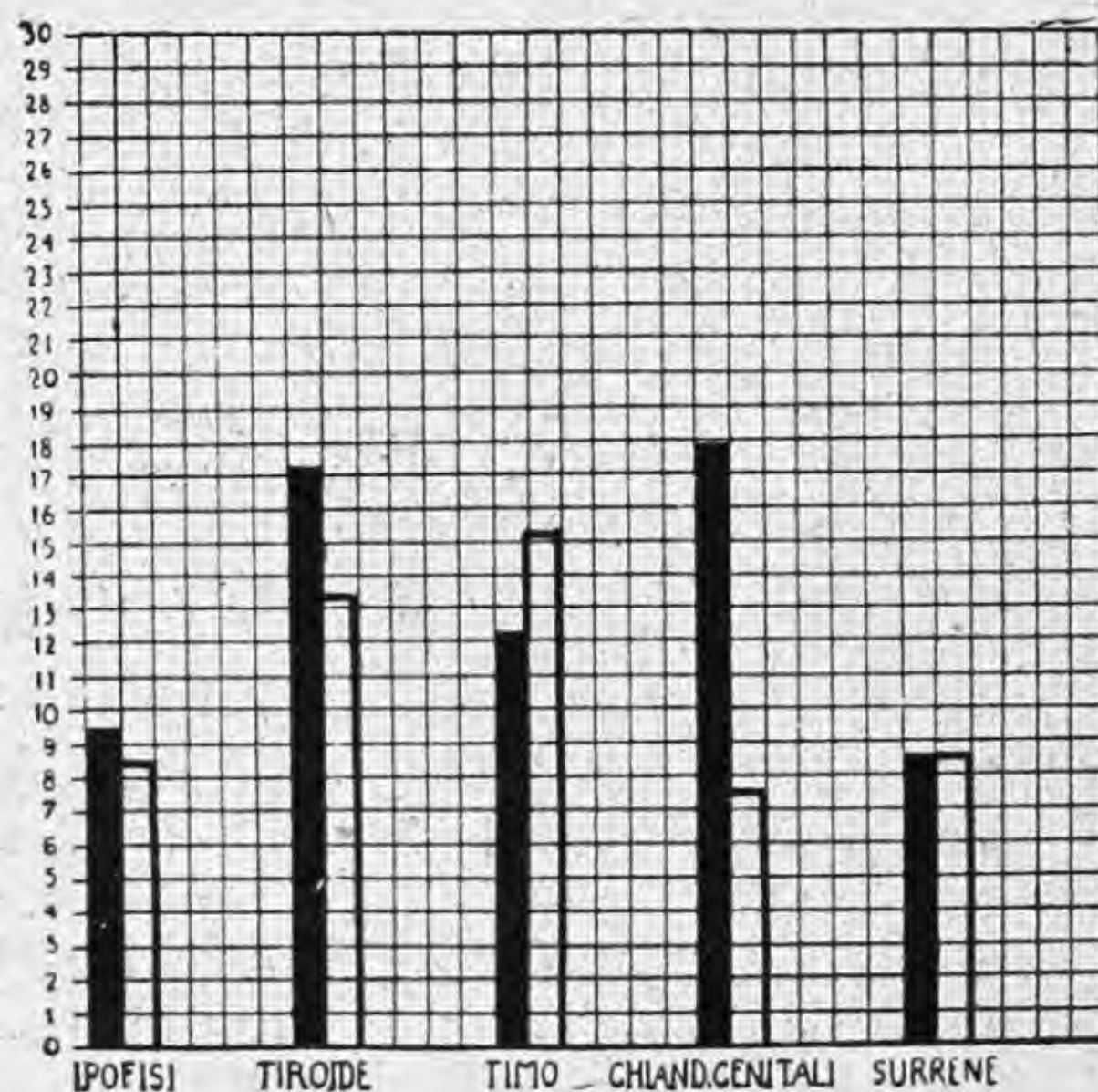
Anamnesi familiare: Negativa.

Anamnesi fisiologica: Negativa.

Anamnesi patologica: Pare negativa, se si eccettuano delle manifestazioni orticariformi, cui il p. va soggetto da tempo, senza che se ne possa precisare la causa. Ha nozione di non aver mai avuto la normale discesa dei testicoli. Ciò nonostante ha normale l'appetito sessuale e la funzione pare si compia regolarmente: non ha però avuto figli. Sulla trentina ha incominciato ad ingrassare, ma da qualche anno è stazionario di peso.

E. O.: Soggetto brachitipo in buone condizioni generali. Sistema pilifero discretamente sviluppato nelle comuni sedi: solo al pube ha una distribuzione nettamente femminea. Pannicolo adiposo abbondante e specialmente depositato nelle regioni mammarie, al pube, alla radice degli arti. Nelle regioni mammarie, non solo per accumulo di adipe, ma per presenza di tessuto ghiandolare, che si apprezza nettamente, sono evidenti mammelle notevolmente sviluppate. Il pene è di dimensioni normali; piccolo invece lo scroto e vuoto di contenuto. Nel tragitto inguinale di S. si palpa un corpicciuolo della grandezza di un fagiuolo che è probabilmente un testicolo: nulla si avverte dall'altro lato.

Esame interferometrico:

IPOFISI TIROIDE TIMO GHIAND.GENITALI SURRENE

Valori all'incirca normali per tutte le ghiandole, tranne che per le gonadi, in accordo col quadro clinico.

CASO XXII. — P. G., a. 23, m. Ipogenitalismo.

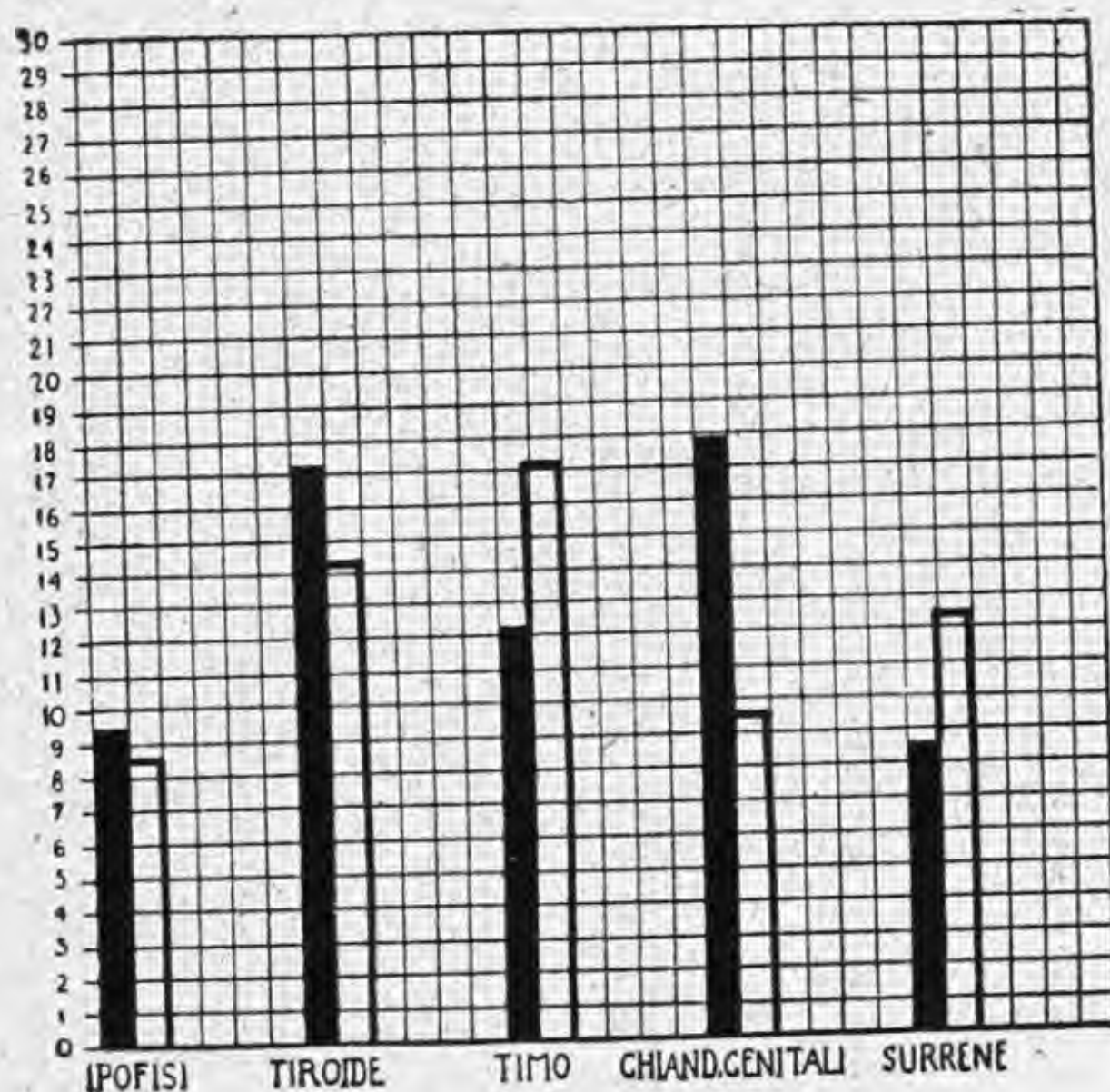
Anamnesi familiare: Negativa.

Anamnesi fisiologica: Nato a termine da parto normale, ha avuto allattamento materno; normali i primi atti. Sviluppo psichico regolare. Ha frequentato le scuole fino alla III elementare. Sviluppo somatico arretrato, con permanenza fino all'epoca attuale di molti caratteri infantili. Mancato sviluppo dei caratteri sessuali secondari. Ritenzione testicolare bilaterale.

Anamnesi patologica: A. 8 anni nefrite. Da tempo soffre di bronchite.

E. O.: Longitipo, con prevalenza netta degli arti inferiori sul tronco. Pannicolo adiposo scarso, ma a distribuzione femminea. Sistema pilifero scarsissimamente sviluppato: mancanza assoluta di barba, ascelle glabre, scarsa peluria al pube, capelli sottili. Organi genitali esterni scarsamente sviluppati: i testicoli hanno la dimensione di un fagiuolo, il pene le dimensioni di quello di un bambino di 6-8 anni.

RICERCHE. — *R. W.* ++++. *Curva glicemica da carico* (glucosio gr. 0,75 per kg. di peso): a digiuno 0,99 ‰; dopo mezz'ora 1,37; dopo 1 ora 0,81; dopo 2 ore 0,90; dopo 3 ore 0,93; dopo 4 ore 0,90.

Esame interferometrico:

Valori abnormi a carico delle ghiandole genitali e del timo.

* * *

A proposito di queste endocrinopatie Hirschberg avrebbe osservato in donne sterili e dismenorroiche disfunzioni ovariche, tiroidee e ipofisarie, in accordo con la clinica. Alti valori fermentativi per l'ovaio sono pure stati ottenuti da Laroche e Grigaut, con un'alta percentuale, in donne dismenorroiche: ma gli AA. sono molto incerti nell'interpretazione di questi risultati, dato che valori abnormi sono frequenti a osservarsi in donne apparentemente normali, anche in rapporto alle varie fasi del ciclo mestruale, come risulta dalle ricerche di Desaux e Guillaumin. Nell'insufficienza genitale dell'uomo i pareri dei vari AA. sono ancora più discordi ed alcuni, come Laroche e Grigaut, negano in questi casi ogni attendibilità al metodo. Nelle poche ricerche che abbiamo riferito invece i nostri risultati, sempre espressi da valori per le gonadi comparativamente bassi, sembravano confermare una disfunzione di queste ghiandole, in accordo coi risultati di Girard.

DISFUNZIONI SURRENALI

Caso XXIII. — M. R., a. 21, f. Morbo di Addison.

Anamnesi familiare: Negativa.

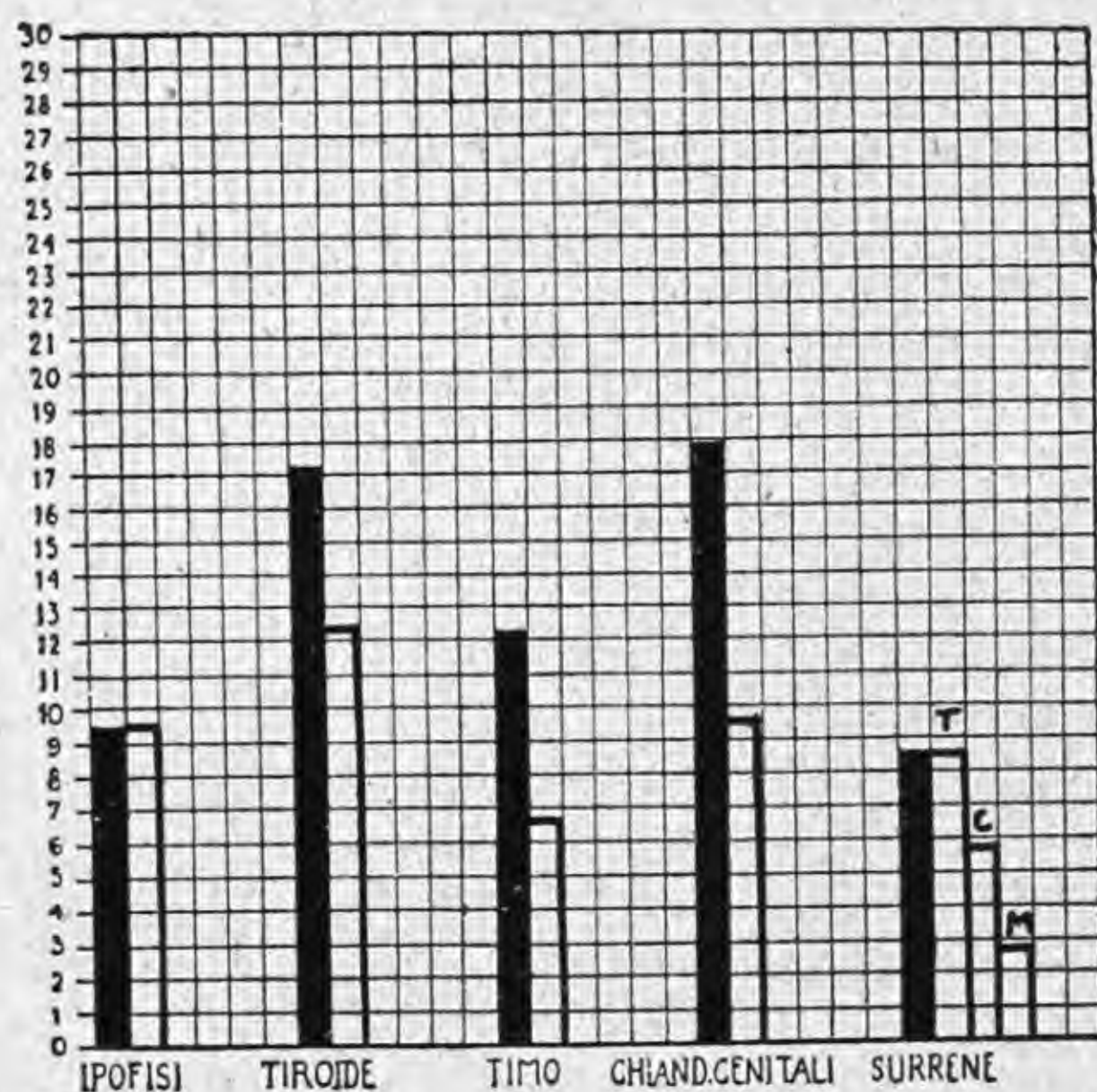
Anamnesi fisiologica: Negativa, tranne il fatto che la p. ha abitato un anno fa per qualche mese con un malato di tbc. polmonare.

Anamnesi patologica: Nulla in passato. Tre anni fa in estate si espose molto al sole, per cui si pigmentò notevolmente nelle parti scoperte: da allora la pigmentazione è andata lentamente aumentando, mentre comparivano senso di malessere generale e astenia di modico grado, che sono durati invariati fino a 5 mesi fa, quando la m. è peggiorata per l'accentuazione di questi disturbi e la comparsa di anoressia, di nausee e di vomiti. Diagnosticato un morbo di Addison la p. fu curata con qualche vantaggio con preparati di corteccia surrenale.

E. O.: Discreto stato di adinamia. Notevole pigmentazione cutanea, più evidente nelle parti scoperte. Chiazze ardesiache nella mucosa delle guance e delle gengive. Polso piccolo, frequente, ipoteso. Temperatura subfebbrile.

Ricerche. — *Esame urine*: Presenza di acetone e di urobilina; *Glicemia* 0,80 ‰; *Azotemia* 0,30 ‰; *Cloruremia* 5,32 %; *Potassiemia* mgr. 17,96 %; *Pressione arteriosa*: Mx. 98, Mn. 78.

Radiografia torace: Aumento del disegno negli apici.

Esame interferometrico:

Si tratta di una curva a valori bassi di difficile interpretazione, in cui non si può sicuramente affermare una disfunzione surrenale.

Caso XXIV. — F. A., a. 46, m. Morbo di Addison.

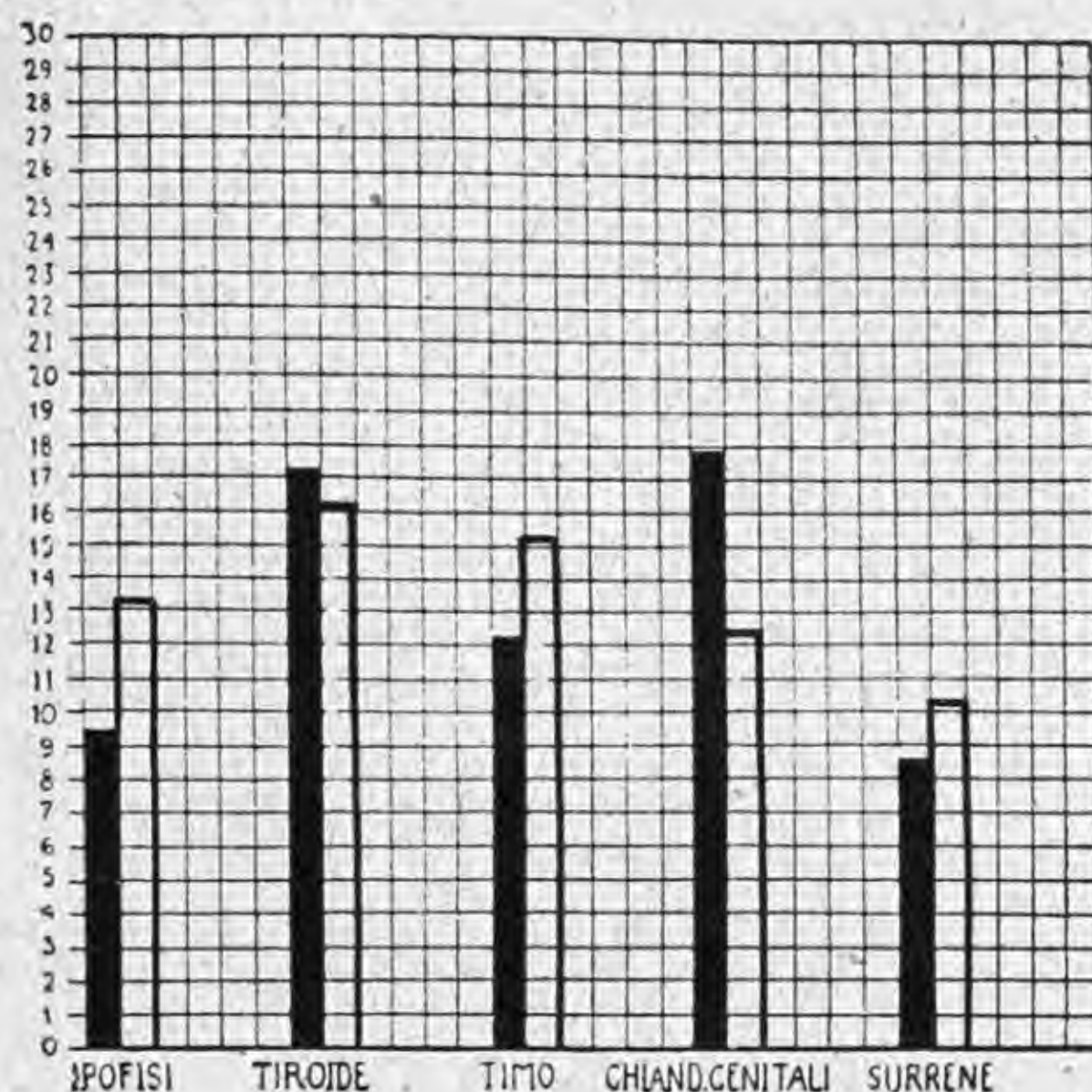
Anamnesi familiare e fisiologica: Negative.

Anamnesi patologica: A 5 a. adenite specifica sottomascellare. A 22 a. epididimite. A 36 anni polmonite. Del resto è stato bene fino a 6 mesi fa, quando è comparsa una pigmentazione cutanea, che si è andata man mano accentuando, accompagnandosi ad astenia notevole e ad anoressia. Circa 3 mesi fa, per 15 giorni, attacchi dispnoici, con tosse ed espettorato bianco schiumoso, che furono diagnosticati di asma bronchiale. In questi ultimi tempi stipsi e scomparsa del potere sessuale. Durante la malattia il p. è diminuito di peso di 20 Kg. Ha fatto cure di estratti di corteccia surrenale, con qualche miglioramento dell'astenia ma non della pigmentazione.

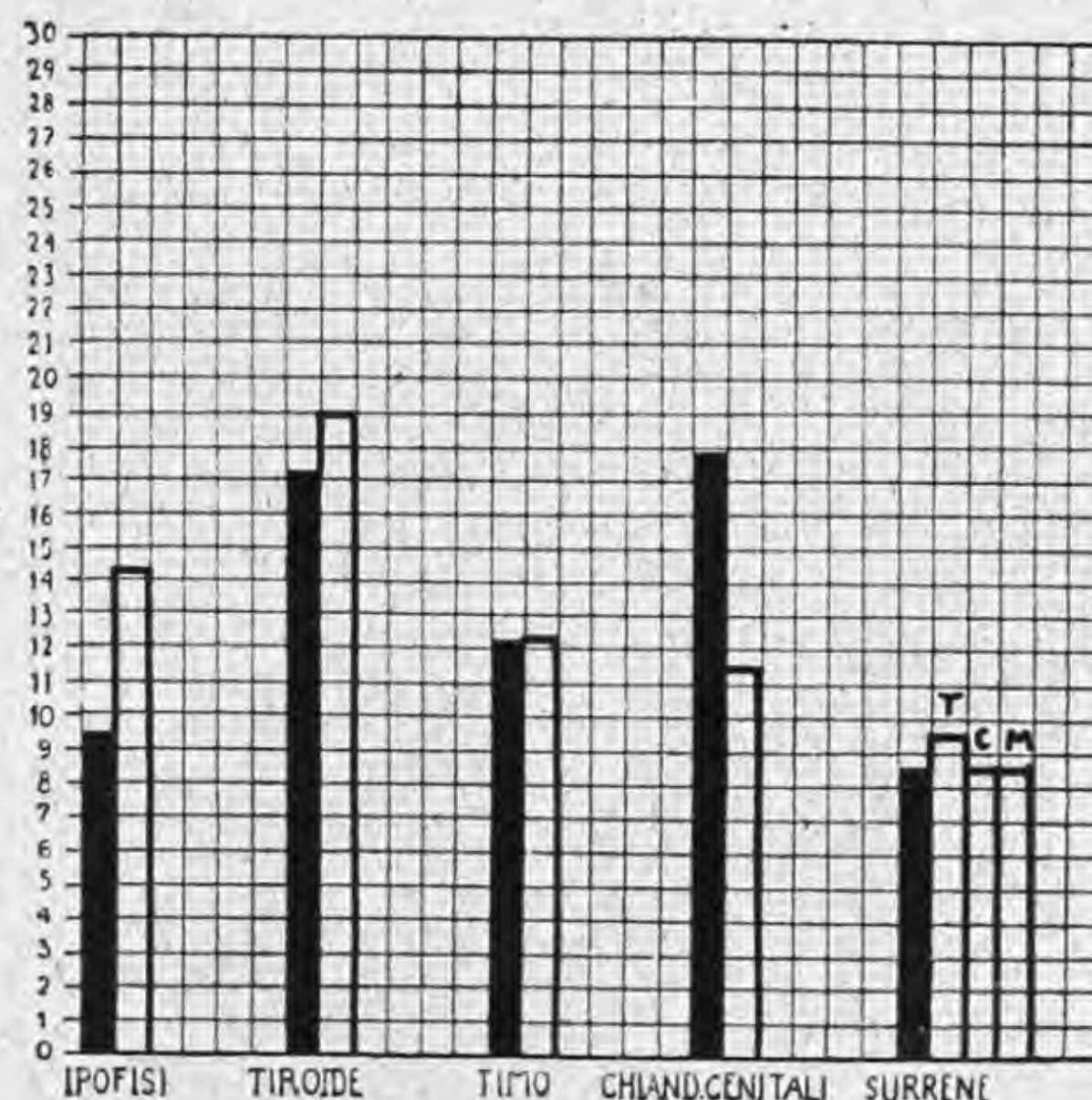
E. O.: Normotipo in condizioni generali scadenti e di notevole adinamia. Intenso colorito bronzino della cute e chiazze ardesiache della mucosa buccale. Polso piccolo e ipoteso. Negativo il resto dell'E. O., se si eccettua una lieve ipofonesi biapicale con qualche rumore di crepitio.

Ricerche. — *Pressione arteriosa*: Mx. 85, Mn. 68.

Radiografia torace: Infiltrazione micronodulare di entrambi gli apici e sott'apici.
Radiografia regioni renali: Non immagini riferibili a calcificazione delle capsule.

Esame interferometrico:

La ricerca, pur dimostrando una curva non ad andamento normale, non mette in evidenza una netta disfunzione surrenale, a pochi giorno di distanza dalla morte del p.

CASO XXV. — R. R., a. 27, m. Iposurrenalismo.
Anamnesi familiare e fisiologica: Negative.
Anamnesi patologica: In passato malattie non degne di nota. Circa 2 anni fa, in seguito ad un trauma sul capo e sul dorso, ebbe inizio un'astenia ad andamento progressivo, che, con periodi di esacerbazione, è durata fino ad oggi: insieme iperpigmentazione della cute, specie in corrispondenza di cicatrici e comparsa di chiazze brunastre sulle mucose, dispepsia, dolori all'epigastrio e all'ipocondrio D., periodi di diarrea e di stipsi, qualche elevazione termica.
E. O.: Longitipo in condizioni generali scadenti. Colorito della cute bruno, particolarmente intenso al volto e agli avambracci: pigmentati anche le pliche palmari, le cicatrici e lo scroto. Macchie ardesiache sulle labbra e sulla faccia interna delle guance. Negativo il resto dell'E. O.
RICERCHE. — *Glicemia* 0,97 ‰; *Azotemia* 0,35 ‰; *Pressione arteriosa*: Mx. 110, Mn. 60.
Radiografia torace: Negativa.

Esame interferometrico:

La curva mostra valori abnormi per l'ipofisi e per le gonadi, che non sembrano corrispondere al quadro clinico, mentre il surrene è perfettamente normale.

Caso XXVI. — B. B., a. 18 m. Morbo di Addison.

Anamnesi familiare: Ereditarietà specifica.

Anamnesi fisiologica: Negativa. Mestruata a 14 a., le mestruazioni, sempre regolari e solo un po' scarse, sono cessate da 3 mesi. È sempre stata bruna di carnagione, come molti della sua famiglia.

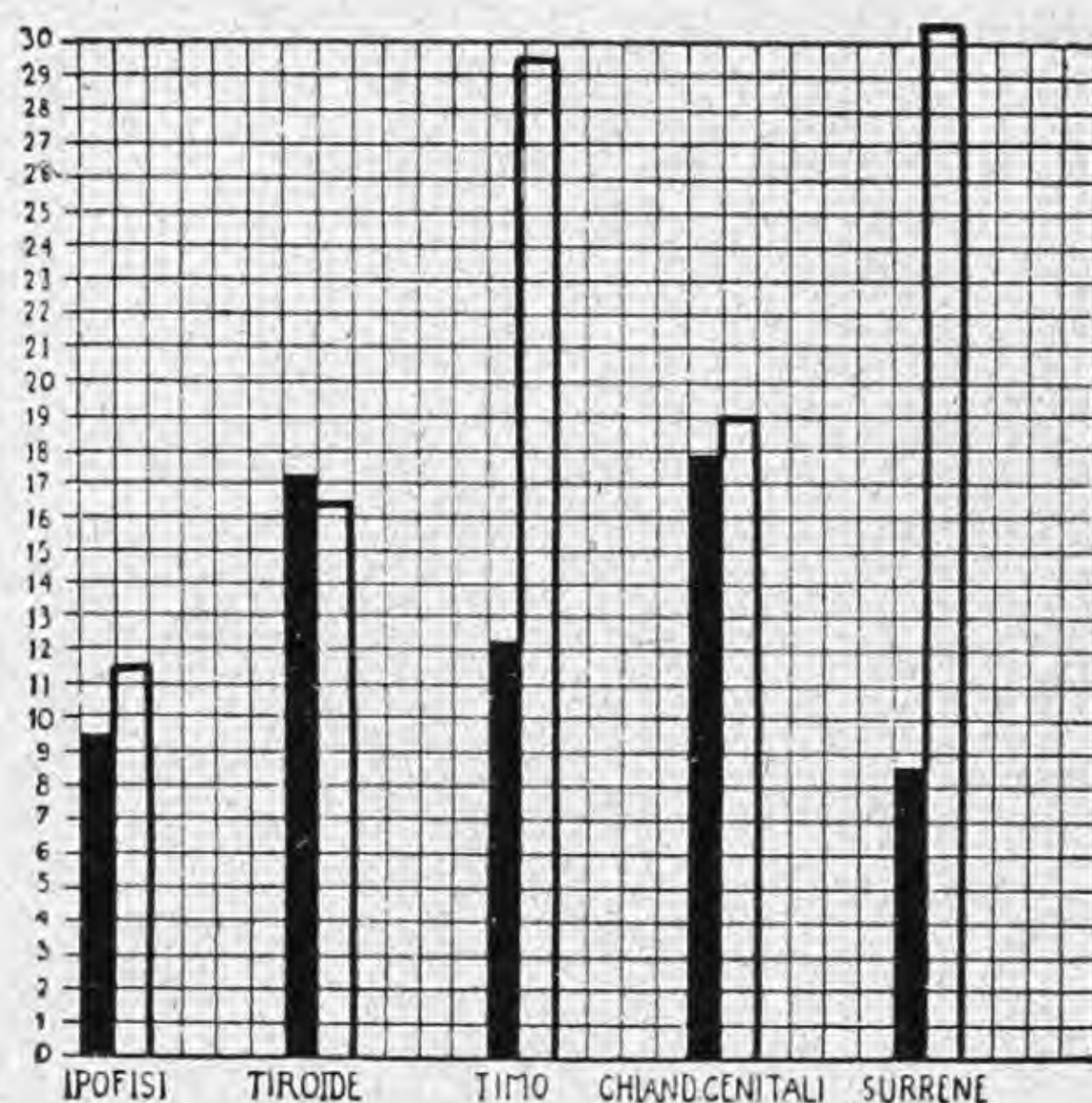
Anamnesi patologica: La m. mette in relazione l'inizio della malattia attuale con un trauma psichico subìto circa un anno fa: a distanza di 5-6 mesi notò che la pelle, prima delle mani e poi del viso, si andava progressivamente scurendo: successivamente comparivano astenia sempre più profonda, anoressia e stipsi.

E. O.: Normotipo, in gravi condizioni di adinamia: notevole sonnolenza e svogliatezza. Stato di nutrizione scadente. Colorito della cute bronzino, specie in particolari distretti: volto, dorso delle mani, ecc. Macchie ardesiache sulla mucosa delle guance, delle gengive, del palato, dei pilastri e delle tonsille. La tonsilla D. è notevolmente ipertrofica, della grandezza di una piccola noce, mentre la S. è appena visibile tra i pilastri. Polso piccolo, frequente, ipoteso. Negativo il resto dell'E. O.

Ricerche. — *Esame urine*: Albumina, acetone e urobilina; *Pressione arteriosa*: Mx. 80, Mn. 65; *Cloruri urine* da 3,84 ‰; a 8,12 ‰; *Cloruremia* 4,55 ‰; *Potassiemia* mgr. 25,4 %; *Azotemia* 0,63 ‰-0,34 ‰; *Glicemia* 0,68 ‰; *Calcemia* mgr. 13,67 %; *Colesterinemia* mgr. 84 %; *Riserva alcalina* 52,80 vol. di CO_2.

Radiografia torace: Negativa.

Esame interferometrico:

IPOFISI TIROIDE TIMO GHIANDOLE GENITALI SURRENE

La risposta interferometrica depone per una compromissione del surrene e del timo, in accordo col quadro clinico.

*
* *

Negli stati addisoniani le surrenali risultano spesso interferometricamente mute. Sono riportate però anche curve che depongono nettamente per una disfunzione surrenale (Lutz, Girard). Dei 4 casi che abbiamo esaminato, 3 non mostravano all'interferometro alcuna compromissione del surrene e solo in uno si ebbero valori nettamente patologici per questa ghiandola e per il timo. Nel complesso quindi i risultati non hanno corrisposto che in bassa percentuale al quadro clinico.

DISFUNZIONI PARATIROIDEE.

CASO XXVII. — G. A., a. 40, m. Tetania cronica in soggetto con note di iposurrenalismo.

Anamnesi familiare e fisiologica: Negative.

Anamnesi patologica: Circa 13 a. fa il p. si è accorto che la sua schiena si andava incurvando in modo progressivo, senza dolori o altri disturbi. Per questo ricoverò 4 a. fa in Ospedale dove fu fatta diagnosi di artrite deformante e fu curato in questo senso. Da circa un mese il p. soffre di vomiti alimentari non preceduti da nausea, sopratutto notturni, e si lamenta di un'astenia sempre più notevole. Una settimana fa, in seguito ad un trauma (caduta dall'altezza di un metro), cefalea frontale e sonnolenza. Due giorni dopo, mentre era al lavoro, senza un motivo apprezzabile, cadde in avanti ferendosi alla fronte: privo di sensi, venne portato in Ospedale, riprese dopo circa 3 ore, restando però sempre confuso di idee, disorientato nel tempo, quasi sempre in stato di sonnolenza. Da un mese a questa parte, ogni tanto, specie durante la deglutizione dei liquidi, senso di soffocamento con stridore laringeo.

E. O.: Longitipo, in discrete condizioni generali. Colorito della cute intensamente bruno, in corrispondenza del volto, dove si nota anche iperpigmentazione a chiazze, del dorso delle mani, delle pieghe palmari, dei genitali. Macchie ardesiache sulla mucosa delle guance. Masse muscolari toniche e trofiche: mioedema ed eccitabilità meccanica più spiccati che di norma. A carico del sistema osseo, notevole cifosi dorsale. Psiche torpida: sensorio obnubilato. Polso piccolo, ipoteso. Segno di Chwostek e di Trousseau positivi. Dita a bacchetta di tamburo con unghie a vetrino di orologio.

RICERCHE. — *Pressione arteriosa*: Mx. 115, Mn. 70.

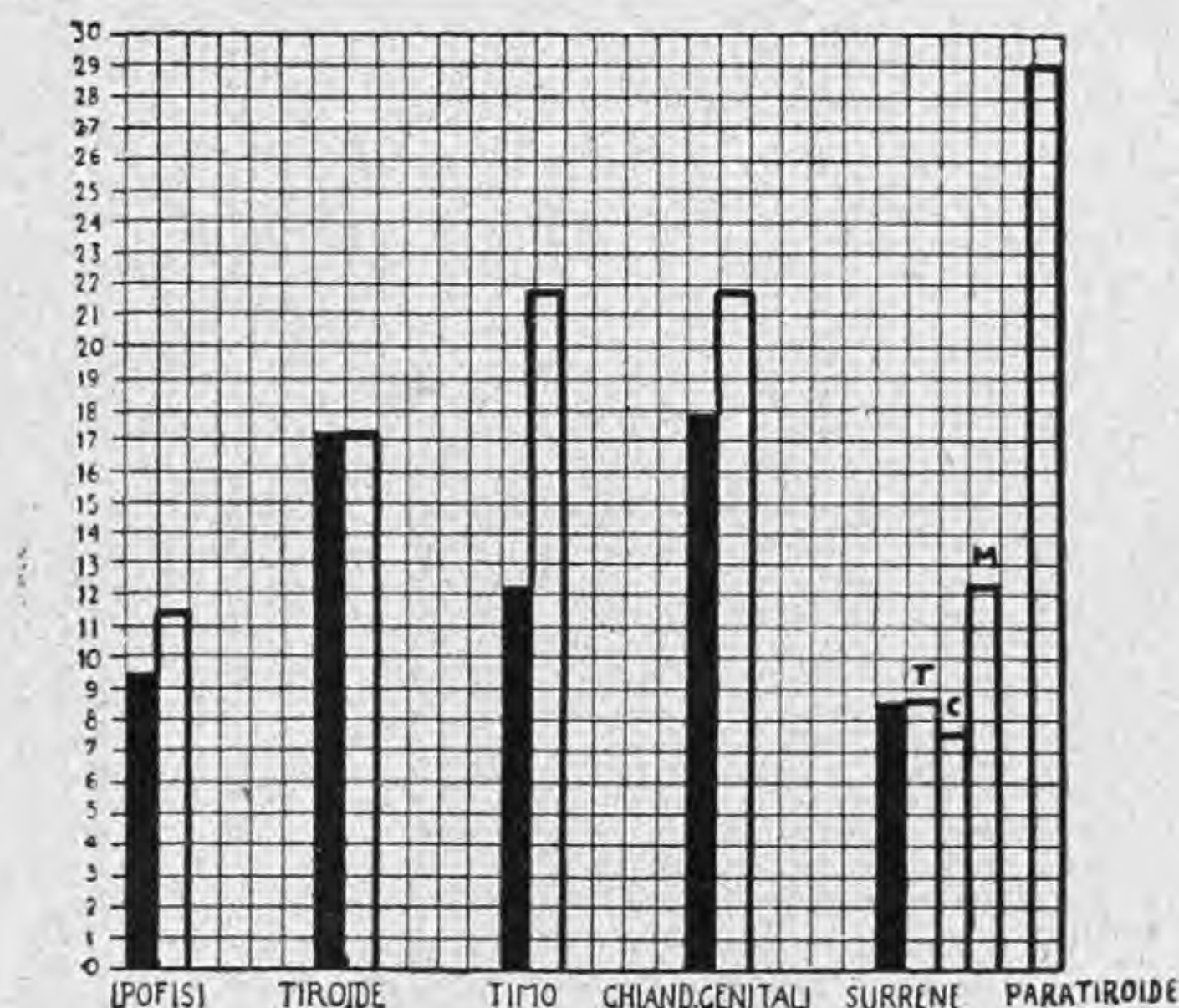
Eccitabilità elettrica del facciale: galvanica 1 m. A., cronassia 0,008.

Calcemia mgr. 6,9-8,7 %; *Fosforemia* mgr. 4,2-2,59 %; *Cloruremia* 4,01 ‰; *Glicemia* 0,91 ‰; *Azotemia* 0,47 ‰; *Potassiemia* mgr. 35 %; *Riserva alcalina* 66,35 vol. di CO_2

Esame oculistico: In O.S. cataratta corticale incompleta; in O.D. tenui opacità raggiate del cristallino.

Radiografia colonna vertebrale: Cifosi dorsale accentuata con sottostante lordosi di di compenso. I vari metameri presentano un'opacità ai raggi inferiore alla norma: si presentano inoltre, sia nel tratto dorsale che lombare, fissi per ossificazione del legamento interspinoso e per saldamento delle alette articolari. Si osserva inoltre una certa riduzione di ampiezza di quasi tutti i dischi vertebrali delle suddette regioni del rachide. Le articolazioni sacro-iliache sono pure compromesse. Non deformazioni dei corpi vertebrali, non formazioni osteofitiche, non ossificazioni dei legamenti laterali del rachide, non compromissione delle articolazioni coxofemorali e scapolomerali (spondiloartrosi anchilopoietica ?).

Esame interferometrico:

IPOFISI TIROIDE TIMO GHIAND. GENITALI SURRENE PARATIROIDE

La curva si presenta alterata sopratutto per eccedenza del timo, ma non dimostra una netta compromissione surrenale, contrariamente ai sintomi clinici. Invece il valore della paratiroide, particolarmente elevato, deporrebbe per una disfunzione di detta ghiandola.

In quanto al timo si potrebbero ricordare i risultati di Weissenbach e Durupt che, con iniezioni di estratti paratiroidei, avrebbero provocato elevazioni interferometriche quasi esclusivamente delle paratiroidi e del timo.

*
* *

In un gruppo di affezioni, in cui si sospetta una disfunzione paratiroidea (osteopsatirosi, m. di Paget, ecc.), Laignel-Lavastine e Boquien, Crouzon, Macé de Lépinay e Di Matteo, Duvoir, Leroux, Pollet e Chapireau, Pasteur Vallery Radot ed altri hanno trovato, accanto ad altri squilibrii endocrini, una abbastanza costante disfunzione paratiroidea.

DISFUNZIONI PANCREATICHE.

Caso XXVIII. — B. A., a. 30 f. Diabete mellito.

Anamnesi familiare: Negativa.

Anamnesi fisiologica: Normali i primi atti e lo sviluppo. Mestruata a 14 a., mestruazioni sempre regolari fino a 2 anni fa, quando sono cessate. Ha avuto due aborti ed una gravidanza a termine con esito in feto morto idrocefalico.

Anamnesi patologica: Nulla di notevole, tranne una parotite a 8 anni. La malattia attuale è iniziata 3 anni fa con polidipsia, polifagia, poliuria, seguiti da deperimento cospicuo, astenia, caduta dei capelli e dei peli, amenorrea. In base ad esami di urina e di sangue, fu fatta diagnosi di diabete mellito e di lues e la malata fu curata con insulina e neosalvarsan. Con le cure tutti i disturbi si attenuarono, ma da oltre un anno la m., che ha sospeso ogni terapia, è ricaduta.

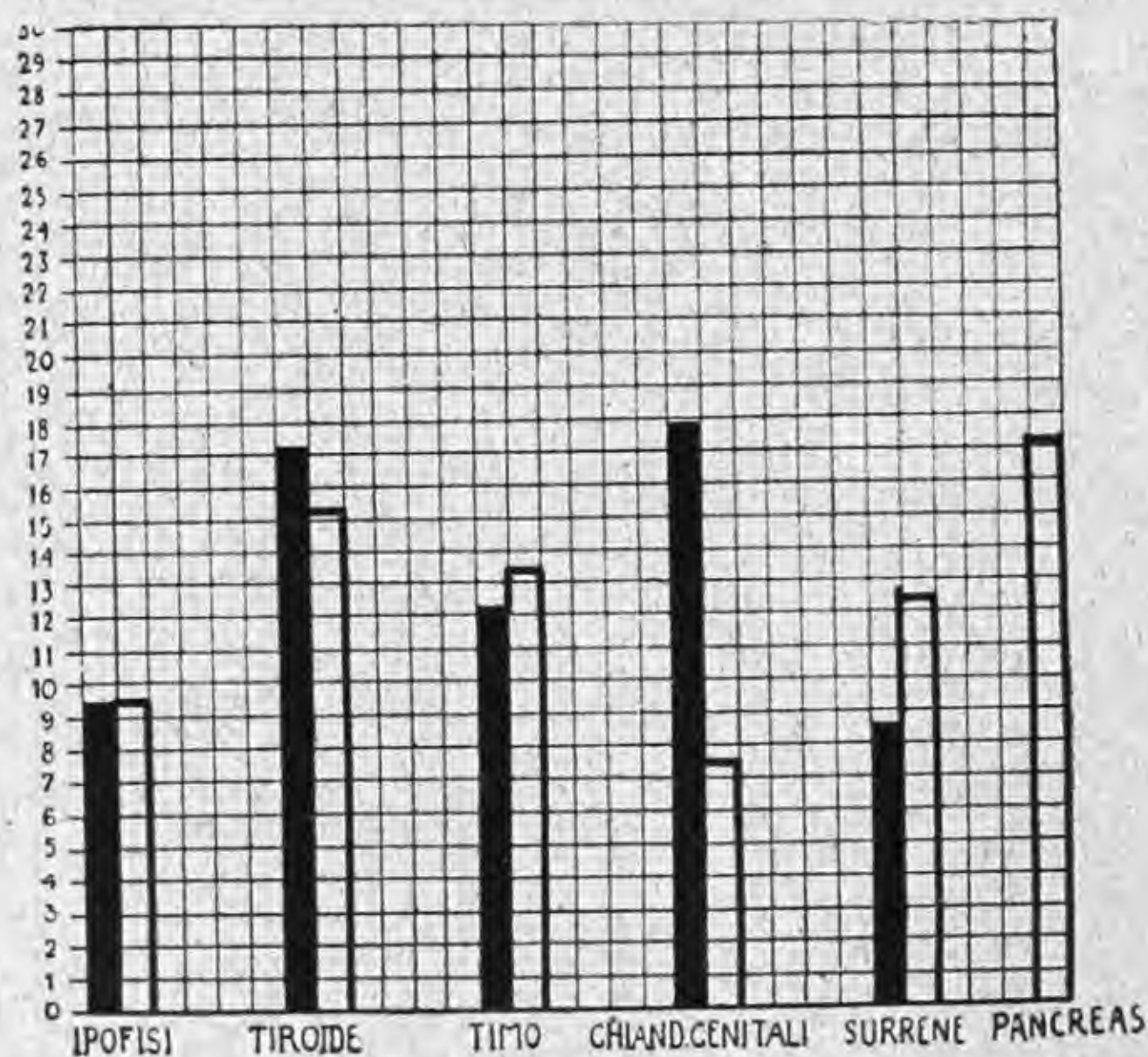
E. O.: Longitipo in condizioni generali scadentissime. Cute secca, sistema pilifero quasi assente. Pannicolo adiposo scarsissimo. Praticamente negativo il resto dell'esame obiettivo, ove si eccettui la presenza di un'eruzione cutanea da depositi colesterinici al dorso dei piedi ed una ariflessia agli arti inferiori.

Ricerche. — *Esame urine*: Glicosuria dal 25 al 60 ‰ con acetonuria; *Glicemia* 2,32-2,85 ‰.

Curva glicemica da carico (gr. 25 di glucosio): prima 2,66 ‰; dopo 1/2 ora 3,86; dopo 1 ora 3,72; dopo 2 ore 3,18; dopo 3 ore 3,00.

Esame ginecologico: Utero atresico.

Esame interferometrico:

IPOFISI TIROIDE TIMO GHIANDOLE GENITALI SURRENE PANCREAS

Curva praticamente normale, tranne che per un valore basso delle gonadi, che concorda con l'amenorrea. In quanto al pancreas, il valore, all'incirca normale, non deporrebbe per una disfunzione di questa ghiandola. Il risultato quindi non è attendibile.

CASO XXIX. — P. F., a. 14, f. Diabete mellito.

Anamnesi familiare e fisiologica: Negative: non mestruata.

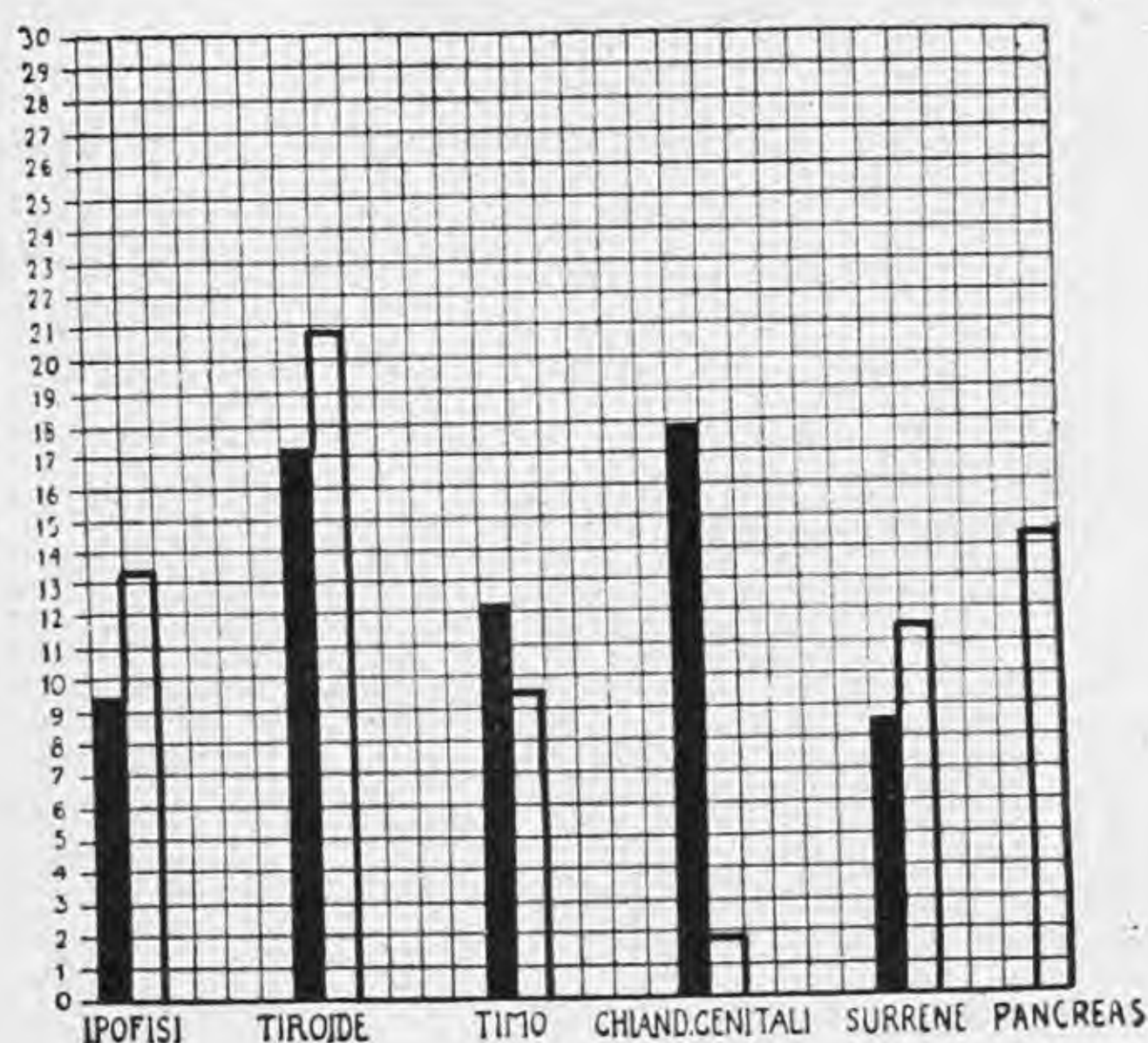
Anamnesi patologica: Parotite a 10 a. Circa un mese fa, in pieno benessere, la p. fu colta da vomito, che si ripetè nei giorni seguenti, presentò per qualche giorno modiche elevazioni termiche e prese ad accusare polidipsia, polifagia, poliuria. Rapido dimagramento (15 Kg. in un mese) ed astenizzazione cospicua.

E. O.: Soggetto normalmente costituito, in condizioni generali scadenti. Cute secca e rugosa. Pannicolo adiposo quasi scomparso. Negativo il resto dell'E. O.

RICERCHE. — *Esame urine*: Glicosuria dal 28 al 66 ‰: spesso acetonuria; *Glicemia* sul 3 ‰.

Curva glicemica da carico (glucosio 0,75 × Kg. di peso): prima 3,54 ‰; dopo 1/2 ora 3.72; dopo 1 ora 4,16; dopo 2 ore 4,84; dopo 3 ore 4,28; dopo 4 ore 3,78.

Curva glicemica sotto insulina (10 d. u. intramuscolari): prima 3,48; dopo 1/2 ora 3,58; dopo 1 ora 3,30; dopo 2 ore 3,04; dopo 3 ore 2,90; dopo 4 ore 2,76.

Esame interferometrico:

Curva alterata essenzialmente per un valore abnormemente basso delle gonadi. Il pancreas, invece, contrariamente al quadro morboso, risulta normale. Anche questa risposta non è quindi attendibile.

*
* *

Nel diabete mellito Schulmann, Schwab e Guillaumin, Cornil, Antoniotti e Paillas, trovano nell'interferometro un valido appoggio, sia nel convalidare la disfunzione pancreatica, sia nel mettere in evidenza altre disfunzioni ghiandolari, in accordo con la teoria poliendocrina del diabete. Invece Rathery e Laurent-Gerard riferiscono in questa affezione risultati interferometrici difficilmente spiegabili e sconcertanti, tanto da far sospettare un'insufficienza del metodo. Anche la nostra esperienza, per quanto limitatissima, si accorderebbe con questi risultati negativi.

*
* *

Nell'interpretazione degli esami interferometrici sopra riportati, abbiamo, come si è visto, tenuto conto, oltre che dei valori elevati, anche di quelli inferiori alla norma, contrariamente all'opinione dei più, che dà importanza soltanto ai valori in eccesso. Se avessimo considerato come patologiche esclusivamente le degradazioni alte, i risultati si sarebbero discostati ancor più dalla realtà. D'altra parte l'esperienza su oltre un centinaio di esami in indi-

vidui normali, supposti endocrinopatici e malati veri e propri, ci ha convinto dell'opportunità di considerare patologici anche i valori in difetto, senza poter naturalmente parlare, d'accordo in questo con la maggioranza, di ipofunzione in un caso e di iperfunzione nell'altro. Del resto, se è vero che quello che conta è il comportamento globale della curva, non si comprende come si possa fare a meno dal considerare i valori bassi. Non disponendo di valori assoluti di paragone, ma tutto essendo affidato ai rapporti comparativi fra le degradazioni delle varie ghiandole, ci sembra veramente difficile l'interpretazione di molte curve che si discostano dalla norma, ove non si voglia tener conto delle degradazioni basse. Di fronte ad un valore basso, che per molti è normale, tutti gli altri dovrebbero essere considerati come patologici, il che per lo più non corrisponde al quadro clinico. Per quest'insieme di considerazioni, abbiamo, come si è detto, tenuto conto anche di quei valori inferiori alla norma, che, con la loro presenza, modificano i rapporti considerati normali tra le varie ghiandole.

I risultati dell'indagine interferometrica nei 29 endocrinopatici che abbiamo studiato, sono veramente molto discutibili e si comprende come su risultati del genere si siano potute basare le argomentazioni sia dei sostenitori che dei demolitori del metodo. Già che a risposte convincenti e in pieno accordo col quadro clinico si alternano risultati assolutamente imprevedibili e in contrasto completo con la malattia.

Così si trovano ipofisari con valori dell'ipofisi, sia assoluti che relativi, normali e d'altra parte endocrinopatici di tutto altro tipo, in cui magari l'unica ghiandola compromessa risulta l'ipofisi: malati con metabolismo basale elevatissimo e valori normali della tiroide, contro degradazioni abnormi della ghiandola in individui che non hanno nulla di distiroideo. Se risultati di questo tipo, ampiamente riferiti nella letteratura, sono serviti a demolire il metodo, gli AA. che lo sostengono hanno trovato in risposte, talora in pieno accordo col quadro clinico, l'argomento per affermare l'attendibilità della ricerca e, per i risultati discordanti, interpretazioni e giustificazioni non sempre convincenti.

Considerando la cosa da un lato puramente obiettivo, non si possono considerare come occasionali i risultati soddisfacenti, nè d'altra parte si devono giustificare per partito preso gli insuccessi. Il metodo qualche volta corrisponde e qualche volta no, senza che si possa senz'altro stabilire se il risultato contrastante dipenda dall'insufficienza della tecnica o da altre cause che per ora ci sfuggono. Dalla nostra esperienza, veramente limitata, anche per l'alto costo della ricerca, risulta che in molti casi l'interferometro ha confermato la compromissione della ghiandola clinicamente ammalata. In molti casi, oltre alla principale, ha rivelato compromissioni endocrine secondarie, non evidenti clinicamente, ma in pieno accordo con le correlazioni endocrine ammesse in quel tipo di endocrinopatia. Accanto a questi risultati positivi, anche noi abbiamo ottenuto risultati nettamente sconcordanti: curve pressochè normali in endocrinopatici conclamati, curve deformate per modificazioni di altre ghiandole, tranne quella in quistione, compromissioni plurighiandolari non in accordo con i comuni concetti, non corrispondenze fra i valori ottenuti e alcune indagini di laboratorio, della cui attendibilità non si dovrebbe dubitare.

Nei vari gruppi di endocrinopatie considerati, risultati discretamente attendibili si ebbero in un certo numero di disfunzioni ipofisarie, tiroidee e ses-

suali, meno nelle malattie dei surreni: risultati completamente negativi nei pochissimi casi di diabete da noi esaminati. Non si poteva certo con una casistica così limitata portare un contributo deciso ad un problema tanto controverso come quello del valore dell'interferometria endocrinologica, a meno che i risultati, come non è avvenuto, non fossero stati tutti dimostrativi in un senso o nell'altro. Ci siamo solo voluti rendere personalmente conto, meglio di quanto si potesse dall'esame di una letteratura spesso partigiana, dello stato reale del problema. La verità ci sembra stia come di solito nel mezzo. Il metodo di Hirsch qualche volta dà risultati convincenti, spesso addirittura inattendibili. Prima di valorizzare solo questi ultimi, è necessaria un'esperienza maggiore. Ma questa si deve svolgere nel controllo, come noi abbiamo fatto, di casi nettamente endocrinopatici, e non, come si trova spesso riferito, nel tentativo di svelare malattie latenti o solo supposte. Risultati del genere non porteranno nessun contributo all'attendibilità di un metodo che deve ancora essere seriamente controllato. Per questo la ricerca interferometrica in endocrinologia deve restare ancora nel campo dell'indagine scientifica e non passare nella pratica corrente.

RIASSUNTO.

L'A., dopo aver ricordato le basi del metodo interferometrico di Hirsch e le sue applicazioni in endocrinologia e riassunto le principali critiche che a detto metodo sono state rivolte, riferisce i suoi risultati in una trentina di endocrinopatie conclamate di vario tipo. Accanto a risposte interferometriche sorprendenti per la coerenza col quadro clinico, l'A. riporta risultati del tutto inattendibili. Per questo l'A. conclude consigliando un'esperienza più larga sopratutto di controllo di casi nettamente endocrinopatici e ritiene che la ricerca interferometrica in endocrinologia debba restare ancora nel campo della indagine scientifica per un ulteriore accertamento della sua attendibilità.

BIBLIOGRAFIA.

Per la bibliografia completa sull'argomento fino al 1932 vedi:
DURUPT. *L'interferometria in clinica.* Doin, Paris, 1932.

BIETTI. Boll. d'oculistica, a. XVII, 1938.
BIETTI e RUBEGNI. Comun. al XV Concilium Ophtalmologicum, Cairo, 1937.
CORNIL, ANTONIOTTI e PAILLAS. C. R. Soc. Biol., 118, 129, 1935.
CROUZON, MACÉ DE LÉPINAY e DI MATTEO. Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 50, 1672, 1934.
DAVANZO. Riv. ital. di ginecol., vol. VI, fasc. IV, 1927.
ID. Arch. di ostetricia e ginecol., vol. XVI, pag. 519.
DESAUX e GUILLAUMIN. C. R. Soc. Biol., pag. 751 e 1373, 1933.
DURUPT e LAGARDE. Le Presse méd., 1, 372, 1932.
ID ID. Ann. de méd., 31, 456, 1932.
DUVOIR, LEROUX, POLLET e CHAPIREAU. Bull. et mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 50, 553, 1934.
GIRARD. Bull. méd., 49, 57, 1935.
GRIGAUT e BETTEND. Cit. da LAURENT-GERARD e SIMONNET.
HIRSCH. Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie, 91, 440, 1914.
ID. Klin. Wschr., 8, 256, 1929.
ID. Münch. med. Wschr., 28, 1067, 1934.
HIRSCHBERG. Cit. da DURUPT.
KAUFMANN. Cit. da DURUPT.
KNOPF. Mschr. f. Kinderheilk., 70 27, 1937.

LAIGNEL, LAVASTINE e BOQUIEN. La Presse méd., 1, 773, 1932.
ID. ID. ID. Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 48, 685, 1932.
LAROCHE e GRIGAUT. Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 51, 98, 1935.
LAURENT-GERARD e SIMONNET. Paris méd., 27, 34, 1935.
LUTZ. Cit. da DURUPT.
MICHOTTE. Le scalpel, 90, 289, 1937.
MONACELLI e RICCIONI. Policlinico, sez med., 42, 604, 1935.
PASTEUR VALLERY RADOT. Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 50, 554, 1934.
RATHERY e LAURENT-GERARD. Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 51, 93, 1935.
REICHEL. Cit. da REISEN.
REISEN. Acta pediatrica, 22, 401, 1937 (com. al IV Congr. intern. di Pediatria, Roma, 1937).
RICCIONI. Riv. di sc. appl. all'educ. fisica e giovanile, 6, 374, 1935.
ID. Policlinico, sez. pratica, 48, 2155, 1936.
SAINTON e DURUPT. Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 49, 564, 1933.
SANTORI. Com. alla XXX Riunione Soc. ital. di dermat. e sifilogr., Roma, ottobre 1936.
SCHULMANN, SCHWAB e GUILLAUMIN. Bull. et mém. Soc. méd des Hôp. de Paris, 49, 51, 1933.
SOKOLOWSKI. Ann. de méd., 39, 435, 1936.
STREK. Cit. da DURUPT.
WEISSENBACH e DURUPT. Buli. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 48, 987, 1932.
ID. ID. Bull. et mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 49, 173, 1933.
ZIMMER, LENDEL e FEHLOW. Münch. med. Wschr., 74, 1577, 1927.
ID. ID. ID. Münch. med. Wschr., 74, 1907, 1927.
ID. ID. ID. Münch. med. Wschr., 75, 1196, 1928.
ID. ID. ID. Deut. med. Wschr., 54, 1629, 1929
ID. ID. ID. Fermentforsch., 13, 64, 1931.

II.

OSPEDALE DEL LITTORIO - PADIGLIONE BASSI
Primario Medico: Prof. L. PATERNI

Sulle sindromi miste di ittero emolitico e di anemia perniciosa.

Contributo anatomo-clinico in soggetto luetico

per il dott. PIETRO MARONCELLI, aiuto medico.

Sono stati illustrati vari casi con la simultanea presenza di manifestazioni proprie dell'anemia perniciosa e dell'ittero emolitico.

Tale associazione morbosa, non confermata da molti, viene interpretata come una coincidenza sintomatica o come una sovrapposizione dei due processi, l'uno essenzialmente a carico del sistema emopoietico, l'altro di quello emolitico.

Dagli AA. vengono chiamate forme di passaggio, di confine o miste perchè non nettamente riferibili all'una o all'altra entità morbosa; è così che sono nate molte varietà con « denominazioni arbitrarie » di non facile interpretazioni. Le note fondamentali pressochè costanti di queste sindromi sono l'iperemolisi, l'anemia perniciosiforme, la splenomegalia più o meno marcata, il decorso con alternative di remissioni e di ricadute.

Il Micheli allo scopo di porre ordine e freno alle tendenze di « differenziazione e di smembramento nosografico », ha prospettato (XXXV Congresso Med. Int., Genova 1929) una classificazione delle varie forme di « splenomegalia emolitica » (intesa come « anemia emolitica splenomegalica ») ove buona parte di questi complessi sintomatici potrebbe essere ascritta.

Il Micheli divide le splenomegalie emolitiche in primitive e sintomatiche; nelle prime sono comprese quelle forme in cui determinati fattori etiologici sono ignoti; nelle seconde invece quelle provocate da causa nota, intesa come vero fattore causale e non condizionale e rivelatore di una splenomegalia emolitica costituzionale latente.

Le splenomegaalie emolitiche primitive sono suddivise dall'A. in:

1) splenomegalia emolitica costituzionale tipo Minkowski-Chauffard;

2) anemia emolitica con emazie falciformi;

3) splenomegalia emolitica con ovalocitosi e poichilocitosi;

4) splenomegalia emolitica con emoglobinuria, emosiderinuria tipo Marchiafava;

5) splenomegalia emolitica con anemia perniciosa;

6) splenomegalie emolitiche con anemia perniciosiforme.

Dalla letteratura che ho potuto consultare su questo campo ancora oscuro della patologia del sangue, ho veduto che pochissimi casi presentano una sindrome associata delle due emopatie, che possa dirsi completa non solo per le manifestazioni cliniche ed ematologiche, ma anche per il reperto anatomo-patologico proprio di ambedue le malattie.

Può confrontarsi anche il nostro caso con l'anemia splenica tipo Strümpell illustrata dall'autore nel 1876; essa viene indicata pure sotto la denominazione di anemia perniciosa splenomegalica oppure di splenomegalia emolitica perniciosiforme. Per le successive descrizioni di essa fatte dal Bignami e dal Pende si distinguono tre tipi in base soprattutto al reperto splenico: tipo Strümpell con milza prevalentemente emolitica, tipo Bignami con fibrosi splenica, tipo Pende con prevalente reazione metaplastica. Ad ogni modo la principale caratteristica di questa affezione è determinata dalla presenza del fattore emolitico e perniciosiforme. Nella sopracitata classificazione del Micheli essa viene messa nel V posto delle splenomegalie emolitiche primitive e l'A. la giudica come varietà splenomagalica dell'A. P. Mentre però l'emolisi nell'A. P. vera e propria (Biermer) rappresenta spesso un elemento di secondaria importanza di fronte al principale fattore mielopatico, in tale forma essa costituisce per lo meno uno dei caratteri dominanti. Il Greppi pensa che questa emopatia potrebbe « rappresentare sia una perniciosa complicata da un momento spleno-emolitico, sia una splenomegalia emolitica complicata da un fattore emopoietico perniciosiforme ».

Nell'A. P. si sa che il valore globulare superiore all'unità è uno dei segni più importanti, ma non di rado esso raggiunge valori molto elevati anche nelle anemie emolitiche in genere e nell'ittero emolitico in particolare, specialmente durante le crisi di deglobulizzazione.

Per il passato la presenza della fragilità globulare orientava verso la sindrome emolitica costituzionale. Oggi dopo l'illustrazione di vari casi descritti con resistenza globulare normale (Adler, Elliot e Kanavel, Gänsslen, Marchiafava e Nazari) e con aumento di essa (Rietti, Greppi ed altri), anche la fragilità verrebbe a perdere il valore patognomonico (Chauffard) che le si attribuiva per la diagnosi di ittero emolitico. Comunque il Micheli dice che tali eccezioni non infirmano le regole e nella splenomegalia emolitica costituzionale la regola è la diminuzione delle resistenze osmotiche.

Si considera la microcitosi ipercromica (tipici microciti a palla) come segno dell'I. E. costituzionale, ma tale reperto è stato osservato anche in altre forme di anemia emolitica, nell'endocardite lenta, nella maltese, in alcune

forme di splenomegalia fibrosa cirrotica. Macrocitosi ipercromica si riscontra nell'A. P. Macrocitosi rigenerativa « non ipercromica ma ben fornita di emoglobina » (Crosetti, Micheli) nella splenomegalia emolitica, specialmente dopo le crisi emodistruttive. Con essa si vorrebbe spiegare in parte l'aumento del valore globulare nelle anemie emolitiche.

La leucopenia con linfocitosi relativa, la piastrinopenia, l'achilia, la glossite (Hunter), la retinite emorragica, mancano in genere nelle sindromi emolitiche e sono patognomoniche dell'A. P. La reticulocitosi non è mai così intensa nell'A. P. come nell'I. E. Valori elevati del ricambio emoglobinico si osservano nelle sindromi emolitiche. La megaloblastosi è segno dell'A.P. Secondo Lenaz, i megaloblasti sarebbero un reperto frequente anche nell'I. E., ma la maggior parte degli AA non è d'accordo e ritiene tale reperto del tutto estraneo al vero I. E. Al proposito Micheli dice che nella splenomegalia emolitica costituzionale si nota spesso in circolo la presenza di grossi normoblasti (macroblasti) interpretati talvolta come megaloblasti. Gli eritroblasti basofili o proeritroblasti di Ferrata possono essere confusi con i megaloblasti perchè raggiungono talora notevoli dimensioni, ma il nucleo non è così povero di cromatina e a fine struttura come nel megaloblasto e anche il protoplasma è più scarso.

Per gl'itteri emolitici oggi si tende ad abolire la classica distinzione tra la forma congenita e famigliare tipo Minkowski-Chauffard con la triade ematologica: fragilità globulare, microcitosi, reticulocitosi e la forma acquisita tipo Hayem-Widal priva di un manifesto carattere famigliare, con prevalenti *poussées* ittero anemiche, con fragilità globulare sopratutto nell'emazie deplasmatizzate, con l'autoagglutinazione ed un esordio in età adulta. Viene così a scomparire l'espressione di casi isolati o sporadici d'I. E. Si dice che spesso il carattere famigliare non è lungamente e pazientemente indagato ed io aggiungerei che talora con tutta la nostra buona volontà non c'è possibile farlo come per esempio è accaduto nel caso che dovrò esporre, in cui i discendenti e collaterali della paziente si sono ripetutamente rifiutati di farsi praticare non soltanto l'esame di sangue e urine, ma anche il semplice esame clinico.

Si dice che (Micheli) « ciò che si trasmette non è la malattia, ma la disposizione alla malattia, la quale può rendersi palese sotto l'influenza di fattori condizionali esterni noti ed ignoti (nel qual caso la sua rivelazione risulta apparentemente spontanea) od anche rimanere assolutamente latente per gran parte od anche per tutta la vita ».

Un'analoga concezione viene prospettata anche per l'A. P. vera e propria.

Sulle forme d'ittero emolitico (acquisito) che hanno grande rassomiglianza con l'A. P. già il Türk aveva richiamato l'attenzione con la descrizione di quadri morbosi gravi a decorso ricorrente. Tali casi sono stati chiamati dall'A. « perniziosaartige haemolytische Anaemien vom Typus S » dall'iniziale del nome del caso studiato per primo. Egli li giudica come forme che hanno molti punti di contatto tra l'A. P. e l'I. E. Non vengono considerati come forme atipiche dell'A. P., ma molto simili ad essa.

Nel 1913 l'Antonelli descrive un caso definito come « una particolare forma d'ittero emolitico acquisito con anemia a tipo pernicioso ». Trattasi di un soggetto senza precedenti morbosi nell'anamnesi famigliare e personale remota e che all'età di 40 anni ha cominciato ad accusare astenia con-

tinua, progressiva; in seguito pallore intenso e ittero. Forte diminuzione dei globuli rossi (circa 2 milioni) con valore globulare superiore all'unità, spiccata anisocitosi con micromacrocitosi, normoblasti e megaloblasti, leucopenia marcata. Inoltre cospicuo tumore di milza che variava di volume durante gli attacchi dolorosi in sede splenica, epatomegalia. Reticulocitosi (fino a 50 %) intensa con lieve grado di fragilità globulare. L'A. definisce tale complesso sintomatico come un « processo di grave anemia emolitica con caratteri di perniciosità, ossia una forma di anemia emolitica a tipo pernicioso ». È la prima volta che in casi di questo genere viene praticata la splenectomia con miglioramento e poi scomparsa definitiva dei segni clinici con il ritorno alla norma del quadro ematologico. La milza presentava i segni dell'emolisi e la reazione midollare anche a tipo metaplastico.

Il Decastello dice che un caso simile è stato descritto nel 1913 nella Clinica Medica di Mayo dal Griffin (*Americ. Journal of medic. scienc.*, 145, 1913, pag. 781).

Maas nel 1924 illustra un caso sotto la denominazione di « Hämolytisch Ikterus oder perniTöse Anamie? ». Si tratta di una donna senza precedenti morbosi che presentava da cinque anni crisi d'ittero lieve, anemia a tipo pernicioso con anisocitosi, ipercromia, leucopenia con linfocitosi relativa, achilia, splenomegalia; la resistenza globulare era normale. Le crisi ittero-anemiche erano interrotte da lunghe remissioni con discreto benessere. Non fu eseguita la splenectomia.

Eppinger pure descrisse una forma con quadro ematologico a tipo pernicioso, ma con notevole tumore di milza, resistenza globulare normale, forte aumento del bilinogeno fecale e bilirubinemia; decorso con alternative di remissioni e di ricadute. Fu eseguita la splenectomia che condusse la paz. a rapido e progressivo miglioramento con scomparsa della sindrome emolitica e perniciosiforme. Tale buon risultato persisteva anche dopo quattro anni dall'intervento. Per questo l'A. non definisce il suo caso come forma atipica dell'A. P. ove il miglioramento della splenectomia è temporaneo, come si sa, ma lo considera come una splenomegalia emolitica perniciosiforme.

Livini nel 1926 praticò la splenectomia in un soggetto eredoluetico con ittero emolitico costituzionale famigliare e qualche segno clinico ed ematico propri dell'A. P. I risultati non furono buoni e per questo l'A. sconsigliava tale intervento nei casi con sindrome emolitico-perniciosa, ma i casi già descritti e quelli che accennerò hanno avuto ottimi risultati; non si può quindi negare del tutto l'importanza della splenectomia in associazioni morbose di tale genere.

Greppi nel 1929 descrive e commenta ampiamente un caso di « Splenomegalia emolitica con anemia a tipo pernicioso ». Soggetto affetto da anemia ipocroma al principio con fasi di remissioni e ricadute, decorso di circa tre anni; le recidive sono accompagnate da disturbi intestinali. Tumore di milza precoce e costante, lieve epatomegalia; resistenza globulare sempre normale; segni di emolisi patologica esagerata; in un secondo tempo l'anemia tende all'ipercromia con macrocitosi (macrociti ortocromatici). La trasfusione di sangue ha provocato una crisi emodistruttiva. Fu praticata l'asportazione della milza con ottimi risultati sul quadro clinico ed ematologico. La milza pesava 2 Kg. e mostrava le solite note dell'iperemolisi, con l'aggiunta dell'alterazione propria dell'A. P., la reazione mieloide metapla-

stica. L'A. non potè formulare giudizi sulla precisa prognosi del caso perchè l'intervento era stato praticato da un anno appena.

Allan nel 1928 sotto la denominazione di « Hemolytic icterus resemblig pernicious anemia » descrive un caso di anemia emolitica iniziata in giovane età (11 anni circa) con decorso caratterizzato da remissioni ed esacerbazioni per due decadi. Negativa l'anamnesi famigliare. Crisi dolorose all'ipocondrio destro assai frequenti negli ultimi tempi; ipoglobulia (1.352.000) con valore globulare superiore all'unità, anisocitosi, policromatofilia, eritroblasti in circolo, ma non megaloblasti; leucopenia (6.300). Inoltre segni di esagerate emolisi, ma senza fragilità (0,40-0,32) globulare. Enorme tumore di milza e modica epatomegalia. Dopo due trasfusioni perfettamente tollerate fu praticata la splenectomia, con ottimo esito per il quadro clinico ed ematologico.

L'A. non fa alcun cenno sul reperto macro- e microscopico della milza. Ci sembra così che questo caso non abbia nessun punto di contatto con l'A. P. vera e propria, ma possa esser definito come splenomegalia emolitica con anemia grave semplicemente.

Lombardi nel 1929 descrive un caso che interpreta come « anemia splenica emolitica a tipo pernicioso ». Negativa è l'anamnesi famigliare e personale. Inizio subdolo e con disturbi digestivi; poi pallore, astenia, ittero e splenomegalia notevole; anemia sempre più grave con poussées d'ittero acolurico. L'esame ematologico dà netto reperto d'ipoglobulia (1.560.000) con poichilocitosi, anisocitosi (macrociti diametro massimo μ 12, microciti diametro minimo μ 3), non forme nucleate in circolo, ma nel midollo del malleolo esterno rari megaloblasti basofili. Valore globulare superiore all'unità, leucopenia con linfocitosi. Inoltre segni d'iperemolisi quali urobilinuria intensa, stercobilina, bilirubinemia elevata. Reticolocitosi 20 %. La resistenza globulare era lievemente diminuita (0,50-0,30) solo durante le poussées itteriche. Non fu praticata la splenectomia, ma l'epatoterapia che condusse a guarigione.

Per la prima volta in casi del genere, secondo l'A. l'epatoterapia avrebbe dato tale felice risultato.

Cassano nel 1930 descrive un caso che interpreta come « forma mista di splenomegalia emolitica con anemia perniciosa di natura luetica ».

Poussées ittero anemiche con il quadro dell'A. P. pressochè al completo; la resistenza globulare era diminuita anche qui, soltanto nelle crisi ittero anemiche. La R. W. era positiva e la cura specifica ha dato ottimi risultati. L'A. per questo caso e per tutti quelli cosidetti di transizione tra i due processi morbosi, conferma l'idea di Micheli ed altri di distinguere cioè nettamente le due entità e con il concetto del fattore costituzionale prospettato anche per l'A. P. come per l'I. E. dice che entrambi le affezioni si possono « fondere per ciò che si riferisce alla patogenesi su condizioni di ordine costituzionale, per le quali le due sindromi si riaccostano fra di loro nel meccanismo di produzione senza per altro confondersi ».

Così ambedue le morbose costituzioni nel caso di Cassano sarebbero state rese manifeste dalla lues interpretata come uno dei tanti « elementi etiologici condizionali esterni noti od ignoti ».

In questo caso il fattore lues efficacemente combattuto avrebbe ricondotto le affezioni, diciamo, manifeste alla loro semplice, primitiva morbosa disposizione. Oggi però la lues anche quando è sicuramente dimostrata, nella generalità ha perduto la sua capitale importanza per la etiologia dell'I. E. e

dell'A. P. veri e propri. Se in questo caso la terapia è stata efficace, nella maggior parte però si è visto che i due processi sia pur scatenati da tale momento nel senso che si è detto, evolvono completamente indipendenti dalla concomitante affezione sifilitica.

Il Micheli nella classificazione delle « splenomegalie emolitiche » già enunciata mette nel secondo gruppo e precisamente in quelle « sintomatiche » intese nel modo già esposto, una forma denominata « splenomegalia emolitica con anemia perniciosiforme luetica » ove la lues appunto è il vero fattore causale e non condizionale e rivelatore di una morbosa costituzione. Anche il Cesa-Bianchi per quanto riguarda l'A. P. dice che nella vera anemia di Biermer in soggetti luetici è da proscriversi la cura specifica specie arsenobenzolica, mentre si impone nelle sindromi perniciosiformi da sifilide. Giustamente quindi e concordemente al concetto di Micheli il Cassano definisce il suo caso « di natura luetica » e non in soggetto luetico ».

Musante nel 1932 descrive un caso, seguendo la divisione di Micheli, come « splenomegalia emolitica primitiva con anemia perniciosiforme ». Periodi ittero-febbrili con segni di iperemolisi, splenomegalia cospicua, resistenza globulare normale, anemia ipercroma, micromacrocitosi, poichilocitosi, schistocitosi, eritroblasti in circolo basofili ed ortocromatici, reazione mieloide nella milza (da puntura). Per le gravi condizioni del paziente non si potè praticare la splenectomia, ma subito fu iniziata l'epatoterapia per os con buoni risultati e nel termine di circa 5 mesi il malato migliorò notevolmente e venne poi dimesso in ottime condizioni cliniche ed emaologiche. Anche l'enorme tumore di milza si ridusse progressivamente.

Di più incerta interpretazione è il caso descritto nel 1932 da Chevallier, Guillaume e Jubé; esso viene definito come « anemia ipercroma gravissima febbrile acuta con ittero emolitico » e fu guarito con l'epatoterapia e sopratutto con ripetute trasfusioni. Si trattava di una sindrome infettiva con febbre elevata insorta acutamente in soggetto volontariamente ipoalimentato, con pallore intenso, subittero prima, ittero pronunciato poi, epistassi ripetute, ipoglobulia spiccatissima e progressiva nel periodo di una settimana (da 1.530.000 a 800.000) con valore globulare molto superiore all'unità; leucocitosi (13.000-16.000). Dopo 7 giorni d'iperpiressia continua compare netta splenomegalia e lieve epatomegalia. L'esame morfologico della serie rossa dava: anisocitosi, anisocromia, con presenza di normoblasti e megalociti. Gli AA. fanno notare che dopo la guarigione clinica l'anemia in via di riparazione (3.000.000) si manteneva sempre nettamente ipercroma. Le ricerche complete per la sindrome emolitica non si poterono eseguire: ma l'ittero era assai pronunciato e vi era forte urobilinuria. Non si potè studiare neppure la resistenza globulare e la ricerca dei reticulociti.

Nel 1935 Waugh descrive un caso di « Pernicious Anaemia in an Individual with Familiar Haemolytic Jaundice ». Si trattava di un soggetto affetto da ittero emolitico costituzionale familiare nel quale insorse all'età di 60 anni il tipico quadro clinico ed ematologico dell'A. P. L'anamnesi familiare rivelava l'ittero in sette membri della famiglia e per quattro generazioni. Il paziente oltre all'ittero più accentuato che per il passato, alla splenomegalia notevole, al lieve aumento della fragilità globulare, alla bilirubinemia molto elevata e alla caratteristica microcitosi presentava ipoglobulia spiccata (740.000), poichilocitosi, megalocitosi, tipica megaloblastosi in circolo e nello striscio del midollo sternale, valore globulare superiore all'unità,

leucopenia con linfocitosi, piastrinopenia. Per il grave stato anemico furono praticate tre trasfusioni con intensa e prolungata epatoterapia. I reticulociti scarsi fin dal principio (2 %) e anche durante l'intensa cura di fegato endovena, cominciarono a salire dopo circa un mese dall'inizio di tale terapia, raggiungendo il 25 %. Contemporaneamente si notò notevole miglioramento del paziente che poi volle uscire dall'Ospedale. Il quadro ematologico non presentava più alcuna traccia dell'A. P. mentre rimanevano i segni dell'I.E. con la tipica microcitosi più accentuata; si era notato inoltre un ulteriore aumento della fragilità globulare, bilirubinemia sempre elevata, subittero delle sclere come in passato, splenomegalia sempre marcata. Il caso dimostra come l'epatoterapia abbia guarito l'A. P., lasciando inalterate le note caratteristiche dell'I. E., le quali anzi risultano più marcate. L'A. è d'accordo sulla netta separazione delle due entità morbose, ma tale distinzione per lui non preclude la possibilità della loro simultanea occorrenza, sia pur rara, nello stesso individuo ed illustra il suo caso a conferma di ciò. Salaris nel 1937 illustra il caso di « Ittero emolitico perniciosiforme » per portare un « contributo alla conoscenza delle cosiddette forme miste di anemia emolitica ».

Si tratta di un'anemia itterogena febbrile insorta improvvisamente in soggetto anziano, che già in passato aveva avuto altri due fatti simili e scomparsi spontaneamente.

Nei precedenti famigliari risulta che una figlia è morta per sindrome itterica e un fratello aveva la milza tumefatta. Dall'esame clinico del caso risultava ittero e un discreto tumore di milza; il quadro sanguigno rivelava un'anemia ipercroma persistente con anisocitosi, con cellule del tipo promegaloblastico (nello striscio del midollo sternale) delle quali però l'A. alla fine del suo lavoro mette in dubbio l'autenticità giudicandole invece simili a proeritroblasti. Ciò a conferma del giudizio di Micheli che nega l'esistenza di forme miste nel vero senso della parola per la natura così diversa delle due emopatie. Non fu riscontrata microcitosi. Inoltre fu notata leucocitosi neutrofila con segni di elevata emolisi (ricambio emoglobinico fortemente aumentato) e senza fragilità globulare. La terapia epatica intensa non dette alcun risultato; la trasfusione di sangue provocò un ulteriore aumento dell'iperemolisi come nel caso Greppi.

Per lo stato generale non fu possibile la splenectomia. L'autopsia neppure si potè eseguire.

Le note caratteristiche di tutti questi casi si riassumono succintamente in questi termini: quasi tutti sono quadri morbosi gravi a decorso ricorrente con poussées ittero anemiche anche febbrili, alcuni insorti subdolamente, altri acutamente; fattore comune a tutti è quello dell'emolisi patologica esagerata, o meglio della spleno-emolisi. Molti sono accompagnati da disordini dell'apparato digerente; le note ematologiche non rivestono quasi mai al completo i caratteri delle due sindromi, A. P. e I. E. messi insieme. Abbiamo visto che in nessun caso si nota una cospicua e costante diminuzione delle resistenze osmotiche coi comuni metodi di esami. Circa le note anatomopatologiche si conoscono quelle della milza che presenta alterazioni pressochè identiche nei pochi casi esaminati; e cioè note d'iperemolisi e reazione mieloide anche mataplastica nei casi di Antonelli e di Greppi. Inoltre lo striscio del midollo osseo studiato anche esso in alcuni casi, rivela la reazione megaloblastica in tutti, tranne in quello di Salaris in cui l'A. alla fine del suo lavoro mette in dubbio l'autenticità di tale reperto, come già abbiamo

detto. Tutti i casi trattati con la splenectomia (eccetto quello di Livini) sono guariti, così pure ne sono guariti due trattati con la epatoterapia ed uno con l'epatoterapia e trasfusioni ripetute; in un caso non hanno agito nè l'epatoterapia nè le trasfusioni; in questo non si potè praticare la splenectomia per le gravi condizioni e si ebbe l'*obitus* senza conoscere il reperto autoptico. Quindi i caratteri anatomopatologici al completo non risultano descritti nei casi sopra riferiti. Un caso infine (Cassano) con R W. + + + è guarito con la terapia specifica, ma abbiamo già detto come va interpretata la sua etiopatogenesi luetica. Inoltre in nessuno di questi casi, se si eccettuano quello descritto da Salaris e più nettamente quello di Waugh, è stata riscontrata una tara famigliare manifesta.

⁂

Passo ora alla descrizione del mio caso:

N. Maria, di anni 65 d. d. c.

Nulla nel gentilizio. Da bambina nessuna malattia di nota. Mestruazioni a 16 anni, sempre regolari; menopausa a 37 anni senza particolari disturbi. Maritata a 18 anni ad uomo affetto da lues ignorata ma con R. W. completamente positiva che gli è stata riscontrata nella sua degenza al Policlinico Umberto I, in coincidenza di un ictus con emiplegia sinistra; è stato curato con arsenobenzoli e preparati mercuriali; è morto poi, trascorsi nove anni da tale affezione, per polmonite nell'Ospedale di S. Spirito. La paziente ha avuto 9 gravidanze di cui otto condotte a termine e una interrotta da aborto. Sei figli sono morti in tenera età per malattie non precisate. Due sono viventi e apparentemente sani. Più volte abbiamo pregato questi e l'unico fratello della paziente di sottoporsi ad un esame clinico e di farsi praticare gli esami di sangue ed urine, ma invano.

L'anamnesi personale remota dell'inferma è negativa. Circa gli attuali disturbi riferisce che da una diecina di anni va soggetta a crisi dolorose all'epigastrio e all'ipocondrio destro, crisi che nei primi tempi insorgevano una o al massimo due volte all'anno, mentre negli ultimi anni fino a tre volte al mese. Ricorda che le ultime coliche erano spesso accompagnate da brivido talora intenso e della durata di circa 20 minuti; la crisi dolorosa senza vomito si prolungava anche per due giorni e lasciava la paziente nella profonda astenia. Non sa precisare se ci sia stata mai febbre; le urine erano ipercromiche anche dopo vari giorni dalla scomparsa del dolore. Nulla sa precisare sul colore della cute e delle sclere. Si fece visitare più volte e i sanitari fecero sempre diagnosi di coliche epatiche. Quindici giorni or sono cominciò di nuovo astenia progressiva, anoressia con dolori diffusi e non molto intensi all'addome. Tali dolori dopo un giorno scomparvero, così pure la lieve dolenzia agli arti inferiori che si era manifestata contemporaneamente ad essi. Insieme a questi disturbi la paziente notò questa volta ittero della cute, delle sclere, con urine intensamente ipercromiche. Nulla si riesce a sapere sul decorso della temperatura. L'alvo è stato sempre regolare.

E. O. — Condizioni generali piuttosto gravi. Sensorio integro. Respiro a tipo costo-addominale ritmico, frequenza 30. Colorito della cute giallo limone su tutta la superficie corporea. Ittero delle sclere; mucose visibili estremamente pallide; lingua umida, con aspetto lucido e pallido, con appiattimento della mucosa per scomparsa dei rilievi papillari; palato e faringe giallastri. Tonsille palatine normali. Nulla a carico dei denti e gengive. Pannicolo adiposo discretamente conservato; lievi edemi pretibiali; masse muscolari ipotoniche. Nulla a carico del sistema linfoghiandolare e osteoarticolare. Temperatura afebbrile. Polso uguale, ritmico, piccolo, facilmente compressibile, frequenza 130.

Torace: asimmetrico con modica cifoscoliosi dorso-lombare a concavità sinistra; l'emitorace destro appare più espanso. Fosse sopra e sotto claveari evidenti. Angolo epigastrico ottuso. Nulla alla palpazione. I margini inferiori polmonari sono notevolmente abbassati

posteriormente e poco mobili. Suono polmonare piuttosto esagerato alle basi. Murmure vescicolare affievolito con qualche sibilo e ronco alle basi.

Cuore: itto non visibile, nè palpabile; con la percussione si delimita la punta al V spazio, un centimetro all'esterno dell'emiclaveare. Il limite destro non deborda dalla margino sternale. Lievemente ingrandita è l'aia di ottusità del fascio vascolare. All'ascoltazione rumore sistolico alla punta udibile anche sul centrum e sui focolai della base. Rinforzo del II tono polmonare.

Addome: leggermente globoso, trattabile, indolente e senza segni di versamento peritoneale.

Fegato: margine superiore alla V costola sull'emiclaveare; il margine inferiore sporge per circa due dita trasverse dall'arco costale ed è tagliente, con superficie liscia, consistenza normale, indolente, mobile coi movimenti respiratori.

Milza: limite superiore al VII spazio lungo l'ascellare media; si palpa a due dita dall'arco costale, dura, liscia, indolente, mobile coi movimenti respiratori.

Sistema nervoso: negativo

La paziente è stata sotto la nostra osservazione dal 2 ottobre al 9 marzo in cui venne a morte.

Per rendere più facile l'esposizione ho annesso qui uno specchio ove si può seguire l'andamento della temperatura, il numero dei globuli rossi, la stercobilina, la reticulocitosi, nonchè le varie cure praticate.

I primi esami sono stati praticati tra il 5-10 ottobre con il seguente risultato:

Esame urine: assenza di qualsiasi elemento patologico tranne intensissima urobilinuria con abbondantissimi cristalli di acido urico.

R. Hymans van den Berg: diretta-pronta: negativa: diretta-ritardata: negativa; indiretta: intensamente positiva.

Esame emocitometrico: Glob. rossi 1.050.000; Glob. bianchi 6000; Val. glob. 1,50; Piastrine 210.000.

Formula leucocitaria: neutrofili 70; linfociti 28; monociti 2.

Esame morfologico del sangue: anisocitosi spiccatissima.

Micro e macrocitosi ipercromica (diametro min. μ 3,2; diam. mass. μ 10,1).

Lieve poichilocitosi, policromatofilia, qualche corpo di Cabot. Numerosi normoblasti ortocromatici, qualcuno basofilo; discreto numero di megaloblasti, per lo più basofili. Non si rinvengono forme immature a carico della serie bianca.

Resistenza globulare: inizio emolisi 0,60; fine 0,34.

Resistenza globulare con emazie deplasmatizzate; inizio emolisi 0,68; fine 0,36.

Reticulociti 15 %.

R. W. +++; Azotemia: 0,38 ‰; Glicemia: 1,10 ‰; Colesterinemia: 1,80 ‰.

Esame delle feci: negativo per uova di parassiti ed amebe; sangue assente; discreta quantità di grassi neutri e di acidi grassi.

Prova dell'emolisi: iso ed auto emolisine assenti. (Prova di Widal e Weisembach).

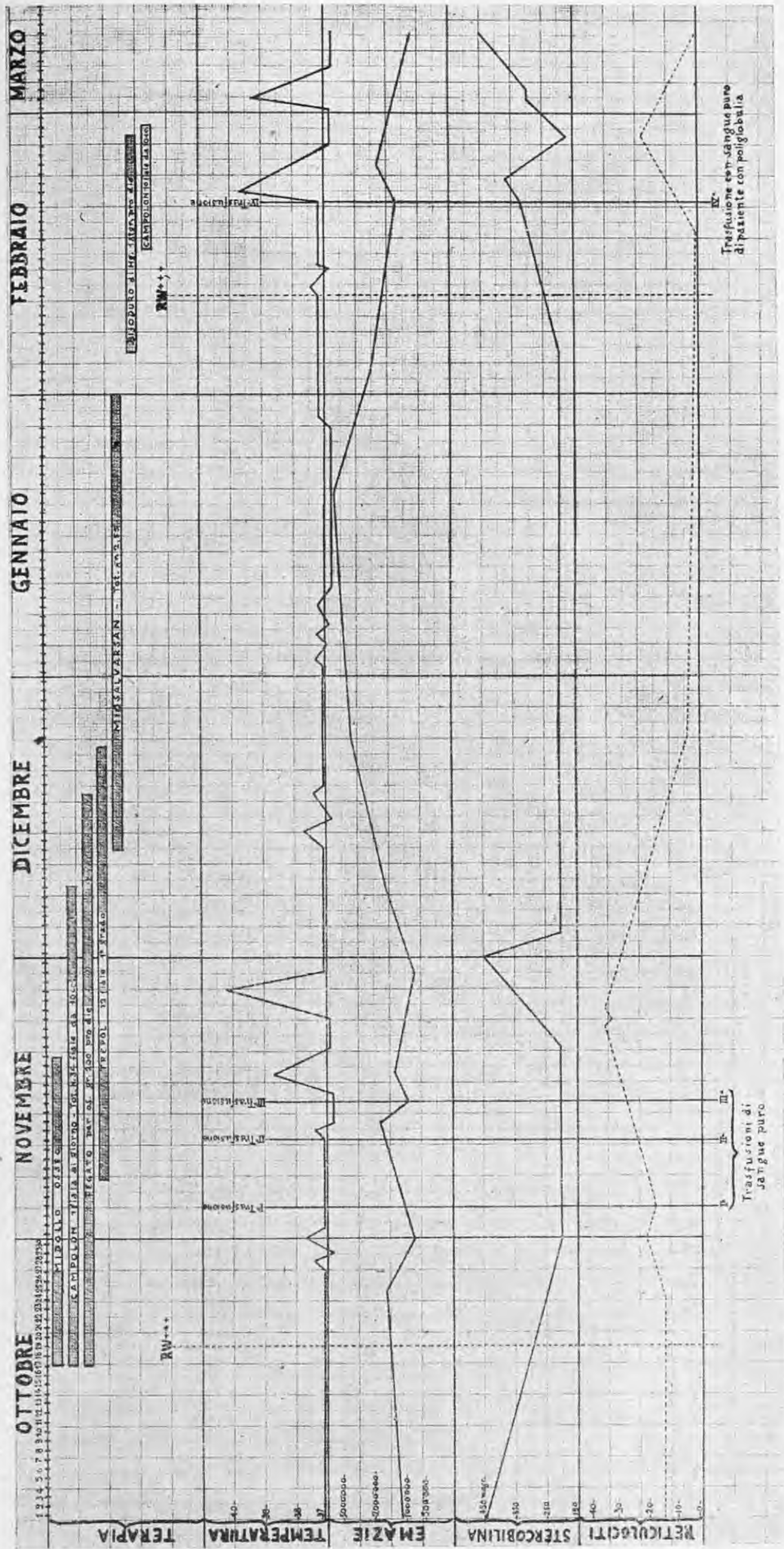
Autoagglutinazione: negativa.

Prove vasculo-ematiche: tempo di coagulazione: inizio dopo 3'; fine dopo 9'. Tempo di emorragia: 3'. Retrattilità del coagulo normale. Prova del laccio: negativa. Prova del martello: negativa. Prova di Koch: negativa.

Ricambio emoglobinico: (al di fuori di crisi emolitiche) bilirubinemia: 3,5 U. van der Bergh; urobilina mmgr. 11 in 24 ore; stercobilina mmgr. 250 in 24 ore (metodo Terwen).

Esame del succo gastrico: dopo colazione di Ewald-Boas: (quantità circa 40 cc; HCl libero: 0,30 ‰; Ac. totale: 0,90 ‰; sangue assente (benzidina).

Fundus oculi piccole emorragie, alcune a fiamma, altra rotondeggianti; chiazzette bianche peripapillari.

Striscio del midollo sternale: Si nota la presenza di un numero di elementi immaturi della serie rossa. Molti di essi rivestono il tipo di proeritroblasti basofili, (si vede una cariocinesi in proeritroblasto basofilo). In minor quantità elementi più grandi interpretabili come promegaloblasti. Si vedono molti tipici megaloblasti a nucleo reticolato e grande, policromatofili e ortocromatici. Scarsi elementi della serie bianca.

Terapia, temperatura, globuli rossi, stercobilina, reticulociti durante la degenza in ospedale e fino all'obitus

Esame radiologico dell'apparato digerente: Stomaco allungato, modicamente ectasico. Nessuna alterazione del piloro duodeno su tutti i seriogrammi. Colon a tipo spastico.

Esame rettale e ginecologico negativi.

Prima di indirizzarci verso la splenectomia, in considerazione della grave oligoeritrocitemia e del reperto perniciosiforme del sangue, il 15 ottobre si iniziò la terapia epatica (una fiala pro die di Campolon Bayer da 5 cc.) con duecento grammi di fegato per os e un'iniezione quotidiana di midollo osseo. La cura del Campolon fu protratta fino al 10 dicembre, quella del fegato per os fino al 20 dicembre ed il midollo fino al 20 novembre. Con tale terapia dapprima notò un lieve miglioramento del quadro ematologico con lieve aumento dei globui rossi (1.400.000), dei reticulociti e diminuzione dell'urobilinuria e stercobilinogeno, (vedi diagramma); bilirubinemia: 2,8 U. van der Bargh. Ma verso la fine di ottobre si ebbe un modico rialzo termico e di breve durata (4-5 giorni) con nuova e marcata riduzione del numero dei globuli rossi (800.000). Continuando sempre la terapia come sopra si pensò di praticare una piccola trasfusione di sangue (180 cc.) che fu perfettamente tollerata dalla paziente; non si è avuta neppure la minima reazione febbrile; i globuli rossi tornarono ad aumentare (1.400.000) e così pure i reticulociti (22 %); in queste condizioni e per il discreto risultato della piccola trasfusione si praticò una seconda trasfusione di 250 cc. col sangue dello stesso donatore a distanza di 6 giorni dalla prima; sul momento nessun disturbo; ma dopo, due giorni lieve rialzo termico con diminuzione degli eritrociti (1.100.000) ma senza aumento della urobilinuria e della bilina fecale. Si procede poi alla terza trasfusione di 300 cc. che questa volta provoca lieve reazione generale con brivido della durata di circa mezz'ora e rialzo termico per 3-4 giorni; i globuli rossi subito dopo questa ultima trasfusione sono saliti a 1.400.000 per tornare a diminuire fino a 800.000 in coincidenza di un nuovo accesso febbrile (40°) sopraggiunto a circa 10 giorni di distanza dall'ultima trasfusione. L'urobilinuria e la stercobilina che erano poco accentuate durante tutto il periodo delle tre trasfusioni, in coincidenza di questo accesso febbrile raggiunsero nuovamente la intensità constatata dopo due o tre giorni dall'ingresso della malata in ospedale e precisamente durante la crisi emolitica per cui era stata ricoverata; urobilina: mmgr. 20; stercolina: mmgr. 430; bilirubinemia: 4,2 U. van der Bergh. Per quanto riguarda i reticolociti si è notato un costante e progressivo aumento di essi fino a raggiungere il 38 % durante la cura mista del fegato e trasfusioni insieme; essi poi sono rapidamente discesi nel periodo della crisi ittero-anemica febbrile su citata che avvenne verso la fine del mese di novembre.

Riassumendo: fino a questo tempo non avevano ottenuto nulla nè con l'intensa epatoterapia per os e parenterale, nè con le piccole, ripetute trasfusioni che ci hanno soltanto dimostrato un aumento temporaneo dei reticulociti, non seguito da uno stabile aumento degli eritrociti. Anche la terapia bismutica fu iniziata verso il 7 di novembre e poi continuata fino al 26 dicembre. Ai primi di dicembre, continuando a praticare l'epatoterapia e la bismutoterapia, le condizioni generali, cliniche ed ematologiche della paziente cominciarono a migliorare gradatamente.

Gli esami praticati nel mese di dicembre hanno dato il seguente reperto:

7 dicembre: Glob. rossi 1.400.000; Hb. 40; Valore glob. 1,42; Glob. bianchi 4.400.

Es. urine: Urobilinogeno, appena tracce.

12 dicembre: Glob. rossi 2.250.000; Hb. 53; Val. glob. 1,20; Glob. bianchi 4.800.

12 dicembre: Formula leucocitaria: neutrofili 67 %; basofili 0 %; eosinofili 2 %; mononociti 6 %; linfociti 25 %.

18 dicembre: Resistenza globulare: inizio emolisi 0,56; fine emolisi 0,40.

15 dicembre: Esame morofologico del sangue: la anisocitosi è molto dimniuita, non si nota più poichilocitosi, nè policromatofilia; rarissimi normoblasti; non si vedono più megaloblasti; non forme immature a carico della serie bianca.

12 gennaio: Resistenza globulare: inizio emolisi 0,60; fine emolisi 0,36.

La paziente non ha più avuto accessi febbrili; il numero dei globuli rossi ha continuato a salire sempre più fino a raggiungere nel 17 gennaio i 3.500.000 con valore globulare 0,85. Fatto importante e singolare da tenersi presente è che non venne mai riscontrato un aumento dei reticulociti parallelo a quello degli eritrociti. Dal 12 dicembre e fino al 31 gennaio è stata praticata la cura salvarsanica. Da notare anche che la epa-

tomegalia e la splenomegalia in specie si sono sensibilmente ridotte. La milza si palpa appena all'arco; le mucose visibili sono nettamente rosee ed è notevole la diminuzione dell'ittero cutaneo e delle sclere.

17 gennaio: Es. emocitometrico: Gl. rossi 3.350.000; Hb. 56; Val. glob. 0,84; Gl. bianchi 5.200.

Formula leucocitaria: neutrofili 59 %; basofili 0 %; eosinofili 4 %; linfociti 29 %; monociti 8 %.

Urobilina mmgr. 10; stercobilina mmgr. 230; bilirubinemia 3 U. van der Bergh.

18 gennaio: Es. oftalmoscopico: OO. Fundus normale; le emorragie e le chiazzette bianche osservate nel precedente esame sono scomparse.

Riassumendo: la paziente dalla fine di novembre è andata sempre migliorando e il miglioramento progressivo è durato per tutto il mese di dicembre e gennaio. Tale netta remissione, come lo dimostra anche il diagramma, è coincisa con la cura antiluetica, mentre con quella epatica e con le ripetute trasfusioni precedenti non si era ottenuto alcun notevole risultato.

Questo miglioramento ci indusse a temporeggiare ancora prima di provvedere senz'altro alla splenectomia che, come abbiamo detto, già fin da principio era stata progettata, in considerazione dei precedenti casi descritti dalla letteratura e trattati con tale intervento.

Senonchè verso gli ultimi di gennaio il quadro clinico ed ematologico torna ad aggravarsi. I globuli rossi cominciano gradatamente a diminuire con qualche lieve e periodico rialzo termico. Verso il 9 febbraio si pratica di nuovo la R. W. che risulta ancora completamente positiva. Contemporaneamente alla graduale, progressiva ipoglobulia che raggiunge i dati primitivi (gl. rossi 1.100.000; valore gl. 1,12; leucociti 6.200) aumenta la bilina fecale. I reticulociti sono pressochè assenti. La milza e il fegato tornano a tumefarsi. Resistenza globulare: inizio emolisi 0,58; fine emolisi 0,34. A questo punto si pratica una quarta trasfusione con sangue (300 cc.) di soggetto affetto da iperglobulia (6.450.000) sintomatica. Questa volta però dopo circa mezz'ora la paziente è colta da brivido intenso con cefalea e febbre che ben presto raggiunge quasi 40° per poi discendere gradatamente fino alla norma nel termine di 4-5 giorni. I globuli rossi aumentano subito dopo la trasfusione (1.800.000) soltanto per due giorni, riprendendo la rapida discesa fino a raggiungere il mezzo milione poche ore prima dell'obitus. L'urobilina e la stercobilina, eccettuata una momentanea diminuzione a distanza di 3-4 giorni dalla trasfusione, continuano ad aumentare fino alla morte. I reticulociti già quasi assenti subiscono anche nella IV trasfusione una temporanea ascesa (18 %) per poi scomparire di nuovo. La temperatura negli ultimi giorni torna ad elevarsi, ma per breve tempo e negli ultimissimi rimane a 37° fino all'obitus.

L'ultimo esame emocitometrico praticato poche ore prima della morte dava il seguente reperto: Glob. rossi 500.000; Valore gl. 1,07; Glob. bianchi 12.000

Autopsia. — Anemia grave dei tegumenti con lieve ittero su tutta la superficie corporea. L'apparecchio respiratorio non presenta nulla degno di nota, tranne edema dei polmoni. Cuore flaccido e intensamente pallido con tigratura dei muscoli papillari. Nulla a carico del pericardio e dell'endocardio. Nessuna alterazione valvolare: così pure non si nota alcuna alterazione a carico dell'aorta. A carico dell'apparato digerente si nota atrofia della mucosa gastrica; nulla nell'intestino tenue e grosso se si eccettua qualche ecchimosi. Tumore di milza (gr. 900) a tipo emolitico, fegato pallido (gr. 1.760) con atrofia della cistifellea che è ripiena di piccolissimi calcoli scuri, rotondeggianti, della grandezza di un grano di miglio. Reni intensamente pallidi, nulla di anormale nell'apparecchio genitale. A carico del sistema nervoso non si nota altro che intenso pallore del cervello con qualche rara e piccola emorragia corticale e sottocorticale. Midollo osseo rosso.

Esame istologico: *Milza* (Ematossilina-Eosina). — Si nota modico ispessimento della capsula; i follicoli linfatici non sono più riscontrabili in tutto il campo del preparato; nei cordoni di Billroth i segni appaiono beanti e quasi privi di sangue. Mentre in taluni tratti la polpa rossa ha un'aspetto normale, in molti altri essa è infarcita di globuli rossi più o meno ben conservati. Congestione extravasale. Nella polpa stessa, sia sotto forma

di focolai piccoli e medi, sia in forma meno concentrata e più diffusa, si notano infiltrati così costituiti: elementi quasi esclusivamente ad un solo nucleo; tra questi elementi sono distinguibili: taluni a nucleo di aspetto linfocitario, taluni a nucleo più piccolo con tendenza alla forma di ruota di carro, intensamente colorati; altri a nucleo più grande, vescicoloso, meno denso e meno intensamente colorato. Molti degli elementi a nucleo piccolo sono circondati da un protoplasma più o meno abbondante e rotondo, nettamente tinto dall'eosina, e sono con tutta verosimiglianza da ascriversi ad eritroblasti ortocromatici. Gli altri a nucleo più grande hanno un protoplasma di forma rotonda o irregolare, più o meno abbondante e talvolta nettamente basofilo. Mentre gli elementi a nucleo piccolo sono quasi sempre ben conservati, quelli a nucleo più voluminoso sono spesso in preda a fenomeni regressivi; protoplasma vacuolizzato a limiti indistinti, nucleo scolorato e con disegno cromatinico più o meno alterato. In taluni tratti, in vicinanza delle zone di infiltrazione di cui sopra, si notano elementi più rari dei precedenti con nucleo unico, grande, fortemente vescicoloso, protoplasma abbondante e rotondeggiante. Tali elementi riconoscibili come elementi mobili del reticolo splenico (macrofagi-splenici) sono molto spesso in preda a degenerazione e talvolta infarciti di pigmento giallastro o di residui di globuli rossi. Negli elementi a nucleo più piccolo si vedono talora figure di carioressi e di picnosi. Taluni elementi si notano altresì, per quanto più rari, con nucleo rotondeggiante, cromatina di aspetto reticolare, protoplasma voluminoso, intensamente basofilo, ed è difficile stabilire se questi elementi di probabile origine istiocitaria rappresentino megaloblasti in evoluzione. Talvolta appare qualche megacariocita.

Non si nota in nessun punto aumento di fibroblasti. Inoltre negli infiltrati sopra descritti non si vedono che assai raramente elementi polinucleati. Il connettivo dell'organo, salvo in qualche tratto al di sotto della capsula e intorno a qualche vaso, non è aumentato. La reazione del ferro dà accumuli poco accentuati in prossimità delle travate connettivali e dei vasi (fig. 1, 2, 3).

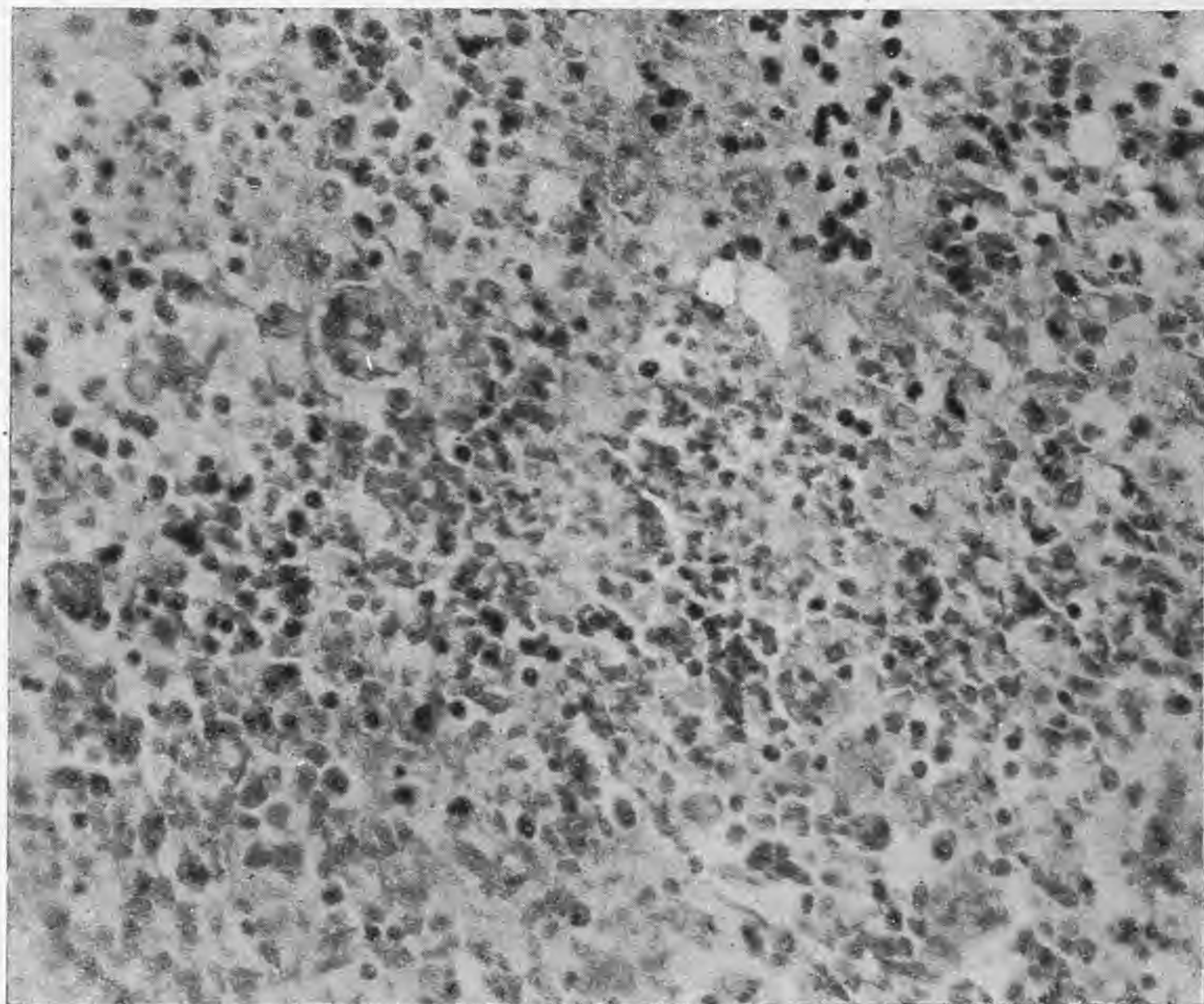



FIG. 1. — Milza: Infiltrati eritropoietici e in qualche punto congestione extravasale.

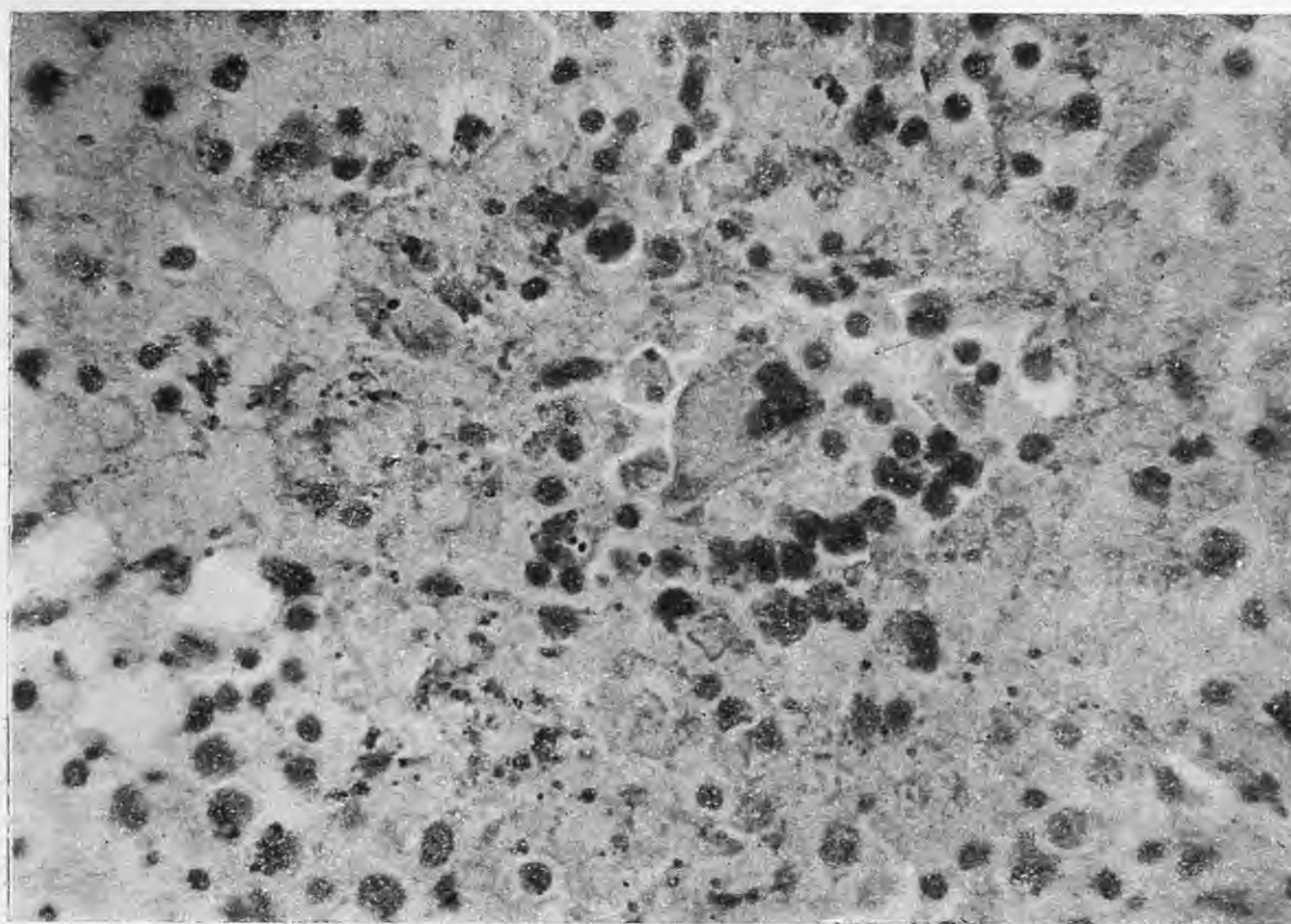



FIG. 2. — Milza: Focolai eritropoietici centrati con un megacariocito.

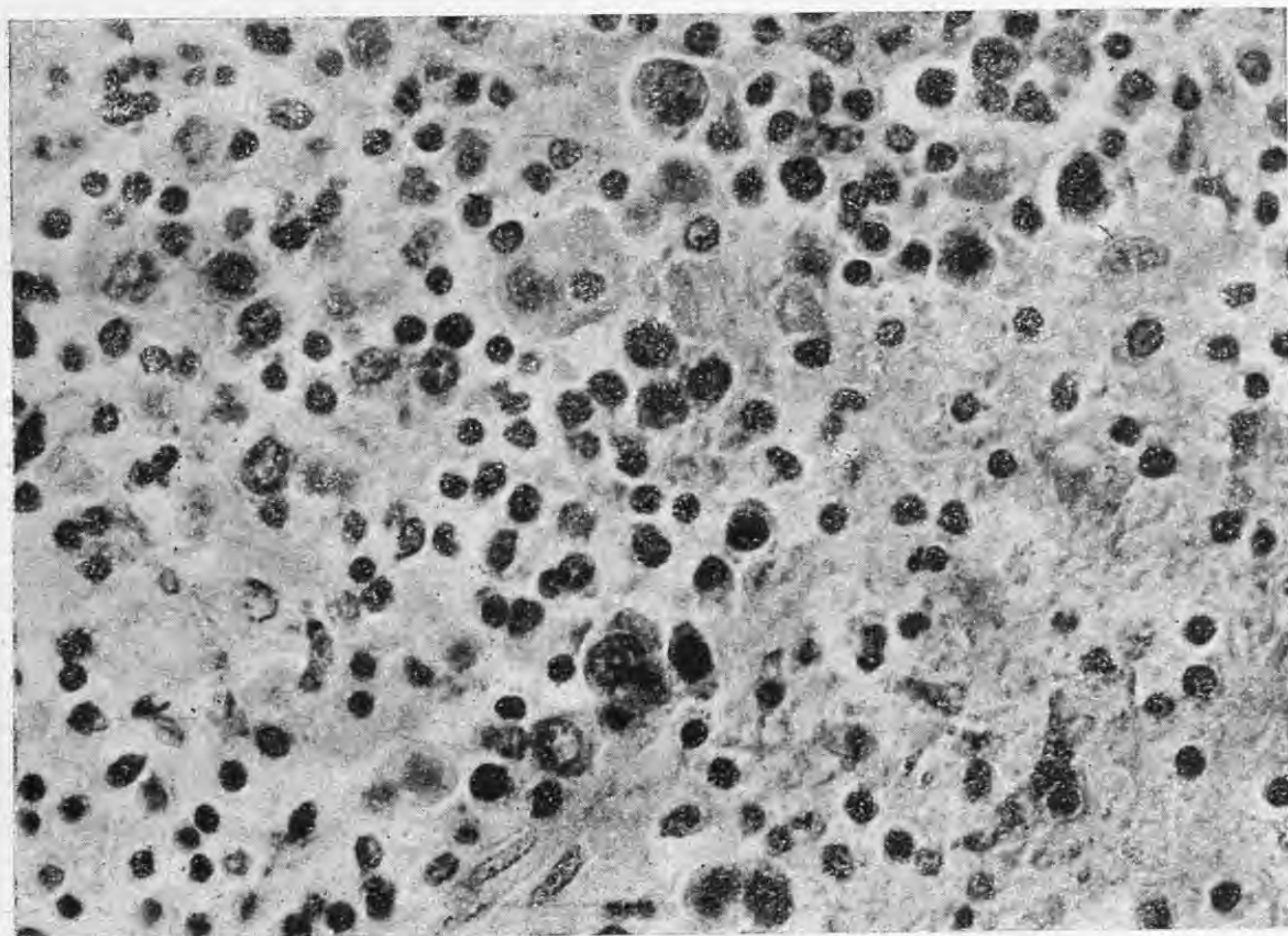



FIG. 3. — Milza: Infiltrati eritropoietici ed eritrofagocitosi da parte di elementi del reticolo

Midollo (Ematossilina-Eosina). — Si nota intensa reazione normoblastica e megaloblastica con prevalenza della prima. Numerose mitosi, numerosi elementi reticulo-istiocitari. Evidente, ma meno accentuata reazione granulopoietica. Rarissimi megacoriociti. (Vedasi anche reperto della puntura sternale eseguita in vita) (fig. 4).

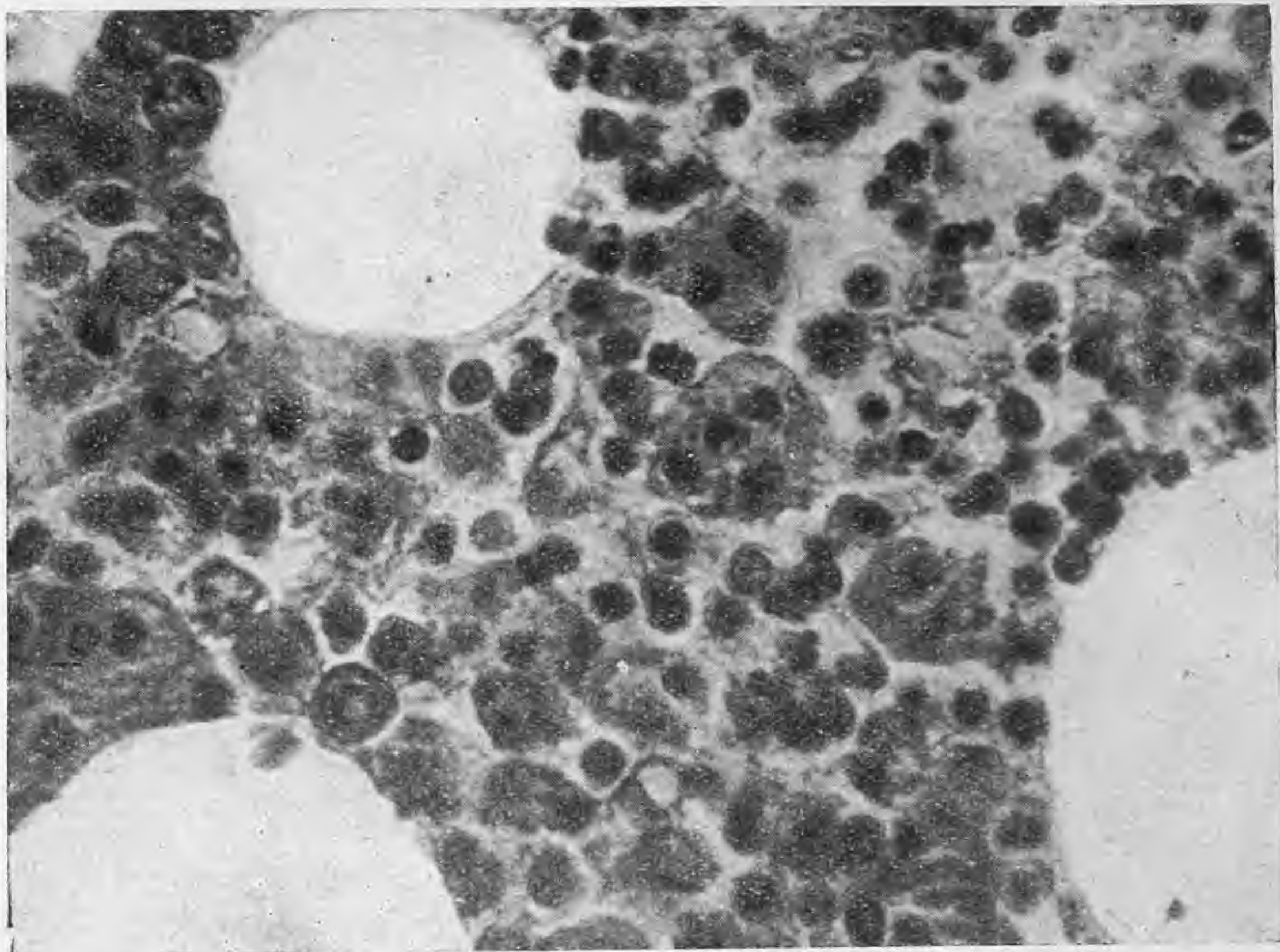



FIG. 4. — Midollo femorale: Eritropoiesi intensa di tipo normo e megaloblastico.

Fegato. (Ematossilina-Eosina). — Si notano evidenti note degenerative delle cellule epatiche; rigonfiamento torbido e degenerazione adiposa. In qualche capillare è possibile rilevare sia pur raramente, la presenza dei corpuscoli rossi nucleati. Abbondanti depositi di pigmento brunastro si rilevano a carico di molte cellule; taluna di queste presenta anche netta inclusione di globuli rossi e pertanto, oltre che per i loro rapporti rispetto ai sinusoidi e per la forma del nucleo, sono da ritenersi cellule di Kupfer e tali cellule appaiono fortemente rigonfie, vacuolizzate, di forma irregolare, spesso libere nel lume dei sinusoidi (figg. 5 e 6).

***

Trattasi dunque, di una di quelle rare osservazioni nelle quali la sindrome clinica, ematologica ed anatomica dell'I. E. e dell'A. P. si trovano raggruppate in tutti i loro elementi.

Può questo far pensare alla coesistenza delle due malattie, oppure ad un complesso morboso per sè stante e cioè costituito dalle due sindromi, che fra di loro si ingranano e si influenzano in modo non scindibile, determinando una malattia *sui generis* su fondo luetico? Gli elementi su cui fondare una risposta sono di difficile valutazione. Se tuttavia si prende il criterio *ex juvantibus* dell'epatoterapia, che nel caso di Waugh guarì la A. P. lasciando inalterato l'I. E., determinando cioè la scissione delle due sindromi, dovremmo senz'altro attenerci all'interpretazione di un complesso morboso *sui generis*, in quanto nel caso nostro, l'epatoterapia fu senza effetto.

Circa il valore causale della lues, in considerazione dell'inefficacia della terapia specifica, esso si deve ritenere come concausale e non essenziale.

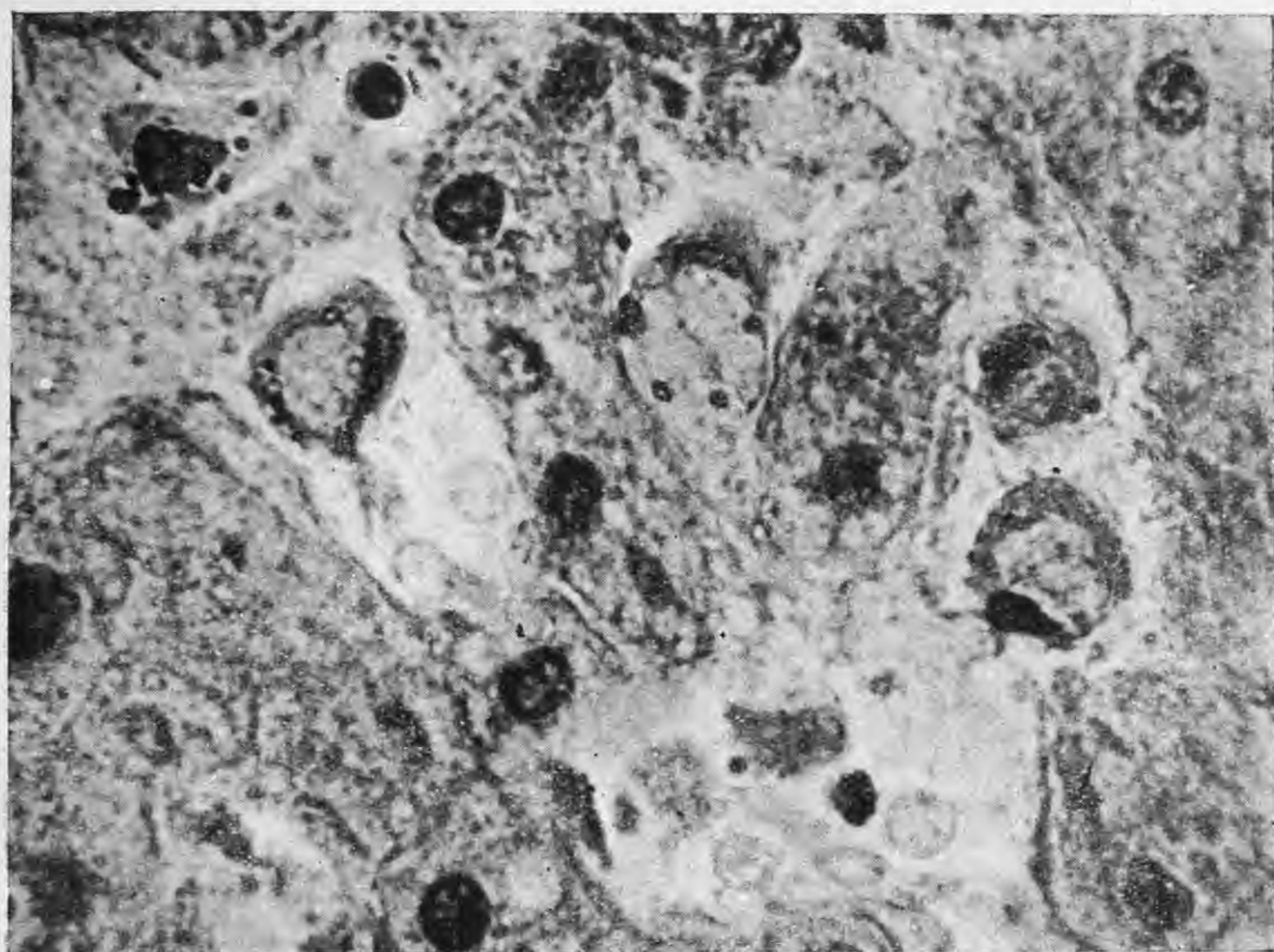



FIG. 5.

FIG. 6.

FIGG. 5 e 6. — Fegato: Cellule di Kupfer ingrandite, degenerate in istato di eritrofagocitosi nei capillari.

Pertanto, sulla base delle nostre attuali cognizioni non si può essere autorizzati a ritenere l'osservazione da noi descritta che come un complesso morboso *sui generis*, insorto su di un ceppo costituzionale favorevole, comune tanto all'iperemolisi patologica quanto alla metaplasia eritropoietica e messo in atto o reso manifesto dalla lues, complesso non influenzato durevolmente nè dalla cura diretta dell'A. P., nè dalla terapia antiluetica. Chè, se a quest'ultima terapia si associò un miglioramento assai cospicuo, questo va interpretato come l'effetto temporaneo dell'attenuazione del fattore concausale luetico, senza influenza sui fattori fondamentali e costituzionali che ripresero rapidamente la loro potenza conducendo la malattia alla sua evoluzione terminale.

Considerando tutto l'insieme della casistica riassunto all'inizio del lavoro ed ora aumentato della nostra osservazione, possono muoversi le seguenti considerazioni generali: tanto l'A. P. quanto l'I. E. sono malattie legate nella maggior parte dei casi ad un ceppo costituzionale che incide sulle proprietà biologiche del sistema reticolo-endoteliale e che può ritenersi molto simile per le due affezioni, tanto più che è noto come talune forme pure di A. P. possono assumere, in determinati momenti un aspetto emolitico più o meno spiccato e come l'I. E., specialmente in certi casi avanzati può determinare anemie perniciosiformi. È noto che molti AA. (Morawitz, Türk, Eppinger specialmente) tendono ad attribuire all'emolisi una parte preponderante nella patogenesi dell'A. P. e che secondo Eppinger l'A. P. e l'I. E. avrebbero un'unica patogenesi: cosicchè le due sindromi e le loro varietà non rappresenterebbero che fasi o aspetti dello stesso processo d'iperemolisi.

Le due sindromi di A. P. e d'I. E. furono trovate riunite e secondo quanto riferiscono i singoli autori spesso la splenectomia le guarì entrambe; talvolta lo stesso effetto fu ottenuto con l'epatoterapia; talvolta ancora l'epatoterapia guarì la sola A. P. determinando così la scissione delle due sindromi. In pochi casi fino ad ora pubblicati nei quali figura il fattore luetico, dimostrano maggiore resistenza degli altri sia alla splenectomia che all'epatoterapia. Si dimostrano altresì resistenti alla terapia antiluetica.

Pertanto è lecito concludere che, se in una parte di questi casi misti si può ragionevolmente pensare alla parallela coesistenza delle due malattie, come in quello di Waugh, nel quale, ripetiamo, si ottenne con la cura del fegato la eliminazione di una delle due sindromi in molti di questi stessi casi le due affezioni si dimostrano intimamente ingranate, così da rispondere entrambe favorevolmente alla sola terapia del fegato o della splenectomia in modo che tagliando con un adeguato mezzo terapeutico, uno degli anelli della catena, si riesce a dissolvere anche l'altro, eliminando il complesso generale della malattia. Quale delle due sindromi rappresenti il *primum movens* o sia al primo piano d'importanza anche dal punto di vista patogenetico, non è facile stabilire; in parecchie storie cliniche sembrerebbe risultare la priorità della sindrome emolitica, e ciò troverebbe conferma dall'azione della splenectomia, la cui efficacia sembra affermata più frequente dell'epatoterapia. Per quanto riguarda l'elemento etiologico lues, riferendosi all'effetto della cura specifica, si può dire che, nei casi finora descritti, essa non rappresenta il momento causale fondamentale, bensì un elemento attivatore e potenziatore di tendenze costituzionali.

RIASSUNTO.

L'A. dopo sommaria rassegna di casi precedentemente descritti sulle sindromi miste di A. P. e d'I. E. ne illustra una da lui osservato in soggetto

luetico in cui i segni clinici, ematologici ed anatomici di entrambi le emopatie si trovano raggruppati in tutti i loro elementi. Tale osservazione potrebbe esser giudicata come un complesso morboso sui generis insorto su di un ceppo costituzionale favorevole, comune tanto all'iperemolisi patologica quanto alla metaplasia eritropoietica e messo in atto o reso manifesto dalla lues che così, per l'inefficacia della cura specifica, viene considerata come fattore non essenziale, ma concausale e attivatore di tendenze costituzionali.

BIBLIOGRAFIA.

ALLAN. *Hemolytic icterus resembling pernicious anemia.* Journal of Laborat. a. Clinic. Medicin. V, XIII, 1928.

ANTONELLI. Policl., Sez. Medi., 1913.

CASSANO. Arch. Pat. e Clin. Med., vol. X, fasc. I, 1930.

CHEVLLIER, GUILLAUME e JURÉ. Le Sang., 1932.

DECASTELLO. *Ueber d. Einfluss d. Milzexestirpation auf die perniziöse Anämie.* Deut Med. Woch., 1934, p. 639.

EPPINGER. Citato da GREPPI.

FERRATA. *Emopatie*, 1936.

GREPPI. Haematologica, 1927. 8.

ID. Min. Med., 1928, 27.

ID. Policlinico, Sez. Med. 1927, n. 5 e n. 6.

LIVINI E. La Clin. Med. Ital., 1926, XVII.

LOMBARDI E. Min. Med., 1928, n. 48.

MAAS. *Hämolytisch. Ikterus oder pernitiöse Anämie?* Mitt. Grenzgeb. Med. Chir., Bd. 38, 1924.

MUSANTE. Minerva Med., gennaio 1932.

MICHELI F. Relaz. XXXV Congr. Med., I, Genova, 1929.

PENDE N. Arch. Pat. e Clin. med., 1922, I.

ROVERSI. Atti e Mem. Soc Lomb. Med., vol. V, n 6.

SALARIS. Giorn. di Clin. Med., novembre 1937.

TÜRCK. Citato da ANTONELLI.

WAUGH. Folia haematologica, 53, 1935.

III.

OSPEDALE MAGGIORE DI VERCELLI - SEZIONE GENERALE MEDICA

diretta dal Prof. Dott. P. MINO

Ricerche sperimentali sulla via d'entrata delle leptospire nell'uomo (*)

per il Dott. VITTORIO VARVELLO, assistente.

L'aumento verificatosi in questi ultimi anni nelle infezioni da leptospira con decorso itterico o puramente febbrile, e l'accertamento che tale infezione esiste da molto tempo tra i lavoratori delle risaie e in genere tra coloro che hanno occasione di aver contatto con acque paludose, con fango e terreni umidi (specialmente per bagni nei corsi d'acqua delle campagne) hanno fatto rivolgere particolare attenzione alle possibili vie di introduzione delle leptospire. In special modo in occasione ed a proposito delle leptospirosi successive a bagni nei fiumi si è affermato che una possibile via di introduzione è rappresentata dal sacco congiuntivale, che durante tale esercizio avrebbe modo di

(*) Le indagini che formano oggetto di questa nota sono state eseguite per consiglio e con la guida del prof. P. Mino, che ha tenuto conto dei risultati nelle sue precedenti comunicazioni.

venir contaminato coll'acqua infetta. Anche l'entrata di acqua per il naso favorirebbe, secondo Van Thiel, la penetrazione, attraverso la mucosa delle fosse nasali delle leptospire. L'ingresso attraverso le vie gastro-intestinali, che viene ostacolato naturalmente dallo stato di acidità gastrica, pare tuttavia possibile, per quanto non frequente, in rapporto con particolari stati morbosi gastrici che modificano la reazione del succo. Ad ogni modo attraverso questa via parrebbe sia avvenuta la diffusione dell'epidemia di Lisbona. In questo caso però non è da escludere che la penetrazione di leptospire possa essersi verificata attraverso le mucose orali.

La via più frequente di penetrazione appare tuttavia essere quella cutanea. Le leptospire *i-h* possono passare attraverso la cute anche integra. Questo fatto già rilevato da Achille Monti fin dal 1917 è stato successivamente confermato da numerosi autori

Interessava per tanto stabilire se anche la nuova *leptospira mitis sive Bataviae*, da P. Mino per primo in Italia accertata come agente in un certo numero di leptospirosi tra i lavoratori delle risaie, potesse determinare l'infezione attraverso queste varie vie e in modo particolare se essa potesse passare attraverso la cute integra. La relativa innocuità di questo agente, che nell'uomo di solito dà forme morbose puramente febbrili di breve durata senza postumi di qualche rilievo, rendevano possibile sperimentare direttamente sull'uomo queste varie vie d'infezione. Ricordiamo in proposito che tentativi di impiegare a scopo di piretoterapia l'inoculazione di leptospire di modica virulenza sono già stati fatti dal Korthof.

Abbiamo scelto a questo scopo alcuni ammalati nei quali era indicato anche dal punto di vista terapeutico un trattamento consistente nella provocazione di un breve periodo febbrile. Degli individui scelti uno era affetto da sclerosi multipla, quattro sono stati messi a disposizione dal direttore dell'Ospedale Psichiatrico Provinciale di Vercelli dott. Broggi, che ringrazio per la cortese collaborazione.

1. Infezione attraverso la cute.

Abbiamo adoperato una cultura di sette giorni, rigogliosa (50-60 l. per campo ben mobili). Quaranta cc. di tale cultura vengono diluiti in 20 l. di acqua comune a pH 7,60 e temperatura 28°.

L'esame microscopico dimostra la presenza di qualche rara leptospira su otto-dieci campi microscopici (ingr. 640 diam.). L'ammalato viene invitato a tenere le gambe, a cute del tutto integra, immerse in tale acqua per due ore. A cominciare dal secondo giorno dopo l'immersione viene fatto regolarmente ogni giorno l'esame culturale del sangue. A distanza di otto giorni dall'immersione l'a. presenta brividi intensi, cefalea, dolori muscolari agli arti inferiori, lieve iperemia congiuntivale, accensione febbrile a 39° che sale il giorno seguente a 39,9°, raggiungendo nei giorni successivi i massimi di 39,5° poi 38,5° e 37,5° per risalire in quinta giornata a 40° e scendere poi a 38,5° ed in seguito tornare alla norma dopo altri due giorni.

I globuli bianchi, che prima della prova erano 6000 con formula leucocitaria e formula di Arneth normali, salgono in prima giornata di malattia a 15.500 (l. n. 90, linf. 9, m. 1 e F. di Arneth 0-30-48-20-2) scendono in quinta giornata a 5600 e contemporaneamente diminuisce la neutrofilia.

Le mialgie hanno persistito fino alla settima giornata dall'inizio febbrile. Le congiuntive si sono fatte più distintamente iperemiche col perdu-

rare dello stato febbrile, mentre la milza era palpabile all'arco costale. Nell'urina sono comparse discreta quantità di albumina e tracce di urobilina. Bilirubinemia mmgr. 0,5 %. Salvo la cefalea ed una persistente anoressia l'ammalato non ha avuto alcun disturbo soggettivo. La ricerca di lept. nell'urina più volte eseguita ha dato risultato neg. L'esame culturale ha cominciato ad essere positivo nel primo giorno della accensione febbrile (temp. 39°). La semina eseguita in quattro provette al mattino e in quattro alla sera di tale giorno è stata in tutte positiva, così pure in tre provette su quattro in seconda, in quarta e quinta giornata. Successivamente emoculture sono state praticate fino in 12ª giornata con risultati negativi.

La ricerca di agglutinazione nel siero di sangue, negativa prima della prova è diventata positiva debolmente in 9ª giornata (1:100), positiva intensa in 12ª giornata (1 : 10.000) più ancora in 40ª giornata (1 : 100.000). Gli anticorpi erano attivi solo per stipiti di *leptospira mitis sive Bataviae*.

Un altro ammalato è stato invitato a tenere le mani per un'ora immerse in una bacinella nella quale venne versata dell'acqua contenente una discreta quantità di cultura di leptospire. Il risultato è stato negativo.

Questi dati dimostrano in modo evidente che basta l'immersione per due ore delle estremità, anche a cute integra, in acqua contenente leptospire perchè possa avvenire l'infezione. L'intervallo tra l'immersione degli arti e la comparsa delle manifestazioni morbose è stato di otto giorni. Se si tiene conto che l'acqua era fortemente inquinata e che quindi il contagio ha potuto essere massivo si deve ritenere questo spazio di tempo come il periodo di incubazione minimo.

II. Inoculazione nel sacco congiuntivale.

Ad un ammalato vennero instillate nel sacco congiuntivale di entrambi gli occhi alcune goccie di una cultura rigogliosa di *L. mitis*. L'ammalato non ha presentato alcun fenomeno morboso nè alcuna elevazione termica. Le emoculture a distanza di 3, 7, 10, 12 giorni dal contagio sono state negative. Il siero di sangue non ha presentato anticorpi specifici a distanza di 10 e di 20 giorni dall'inoculazione.

III. Infezione attraverso le muccose orali.

Un ammalato venne invitato a sciacquare ripetutamente la bocca con cultura diluita di *leptospira mitis*.

Non si ebbe alcuna modificazione soggettiva nè alcuna variazione termica. Le emoculture hanno dato risultato negativo. Il siero di sangue non ha presentato anticorpi per le leptospire.

IV. Infezione attraverso la via gastrica.

A un ammalato vennero introdotti mediante sonda gastrica passata per via nasale dieci cc. di cultura diluita con 100 cc. di acqua. A distanza di otto giorni l'ammalato ha presentato brividi, cefalea, dolori muscolari agli arti e al dorso, arrossamento delle congiuntive. La temperatura è salita in 1ª giornata a 39,7°, in 2ª a 39,8°, e scesa in 3ª a 37,5°, è stata normale in 4ª, ed ha avuto una piccola ripresa fino a 38,2° in 5ª per poi tornare alla norma.

La milza, dapprima in limiti normali, è diventata ben palpabile, la ce-

falea ed i dolori muscolari hanno persistito per sei giorni, scomparendo col cadere definitivo della temperatura. La sieroagglutinazione, negativa prima della prova, era positiva in 10ª giornata alla diluizione di 1/1000. Le culture dal sangue eseguite a distanza di tre giorni e di sette giorni dal contagio sono state negative. Risultato positivo si è ottenuto invece nel giorno successivo alla prima elevazione febbrile. L'evoluzione della infezione è stata rapida senza alcun postumo di qualche rilievo.

Nell'introduzione della sonda data l'agitazione del paziente non si potè evitare di produrre qualche escoriazione con lieve emorragia dalla mucosa nasale. Per questo fatto il risultato ottenuto riesce meno dimostrativo potendo l'infezione essere avvenuta attraverso tali lesioni mucose.

Ad ogni modo riportiamo questa osservazione che riesce interessante in quanto dimostra la possibilità che l'ingestione di acqua infetta con leptospire possa determinare l'infezione con un periodo di incubazione anche in questo caso di otto giorni.

*
* *

Le esperienze riferite dimostrano in modo evidente che basta l'immersione per due ore delle estremità, anche a cute integra, perchè possa avvenire l'entrata delle leptospire in quantità tale da dare luogo all'infezione.

Questo fatto ha notevole importanza quando si tenga conto che i lavoratori delle risaie restano per lunghe ore con l'estremità immerse nell'acqua e nel fango, e si trovano pertanto nelle condizioni migliori perchè le leptospire, eventualmente presenti, possano entrare nell'organismo.

Perchè l'infezione avvenga non è affatto necessario il concorso di lesioni traumatiche, frequenti del resto tra questi lavoratori. L'infezione avviene in occasione e per causa del lavoro tutte le volte che si trovino riunite accidentalmente le condizioni necessarie, a cominciare dall'abbondante quantità di agenti infettivi nell'acqua, perchè il numero di leptospire che riescono a passare attraverso la pelle sia sufficiente a dare la malattia, dopo un periodo d'incubazione di almeno otto giorni.

Meno facile parrebbe essere l'infezione attraverso le congiuntive e le mucose orali.

RIASSUNTO.

L'A. dimostra che l'immersione per due ore delle gambe a cute integra in acqua infetta da *leptospira mitis sive Bataviae* determina l'infezione (accertamento batteriologico).

Analogo risultato ha ottenuto introducendo acqua infetta nello stomaco con sonda per via nasale.

È possibile che in questo caso l'infezione sia avvenuta attraverso piccole lesioni della mucosa nasale.

Risultato negativo è stato ottenuto per via congiuntivale e delle mucose orali e con l'immersione delle mani per un'ora.

Roma, 1940 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Volume XLVII — Roma, 1° Aprile 1940 - XVIII — Num. 4.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1940

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

FACOLTÀ DI MEDICINA DI MADRID - ISTITUTO DI RICERCHE MEDICHE
Direttore: Prof. C. JIMENÉZ-DIAZ.

Ricerche sul meccanismo della diuresi acquosa

per

C. JIMENÉZ-DIAZ e J. L. RODRIGUEZ-MIÑON
Direttore — Assistente

Il meccanismo della diuresi dopo carico d'acqua è un problema che presenta numerose difficoltà e del quale si sono occupati numerosi ricercatori. La sua conoscenza è di grande importanza, anche perchè, fra l'altro, ci aiuterebbe a meglio comprendere i fattori di regolazione dell'equilibrio osmotico del plasma e degli scambi tra questo ed i liquidi extracellulari. A prima vista sembra un processo assai semplice: l'acqua assorbita nell'apparato digerente diluirebbe il sangue ed in difesa delle costanti fisiche di questo, il rene elimina il liquido esuberante.

Numerosi lavori sono stati condotti per confermare questo processo che appare tanto evidente, studiando il sangue in successivi prelevamenti dopo il carico d'acqua; alcuni studiando le variazioni della cifra dell'emoglobina o dei globuli rossi (Magnus, Siebeck, Daniel e Hogler, Bogendoerfer, Hofmeier, Rominger, Nonnembruch, Jimenéz-Diaz, Haldane e Priestley, Marx, Gollwitzer-Meier e Rabl, Farkas, ecc.), altri calcolando il residuo secco (Brahm e Bielschowsky, Raab, ecc.), altri l'albumina del plasma (Veil, Meyer.)

I risultati conseguiti sembrano incostanti e notevolmente discordanti gli uni dagli altri, essendo il risultato più frequentemente concordante quello di apprezzare una prima diluizione del sangue prima che si inizi la diuresi, che sparisce e in seguito riappare ad ondate successive.

Haldane e Priestley non riscontrarono alcuna diluizione della emoglobina mentre Farkas giunge a distinguere fino a 6 fasi diverse di variazione.

In realtà il tasso dei globuli rossi e della emoglobina è un indice non adatto a questo scopo poichè il suo valore può discendere non soltanto per aumento dell'acqua del plasma ma anche per variazioni del rapporto plasma-globuli (valore ematocritico). Se si tengono presenti i seguenti fatti si comprenderà come sia scarso il significato che si può attribuire a tali determinazioni:

1) la cifra dei globuli rossi può variare semplicemente e in breve tempo per variazioni della loro ripartizione fra i vari organi (Bauer e Aschner); il bagno, il caldo ed altri influssi possono produrre delle variazioni assai notevoli (Marx), Klein e Nonnembruch trovarono delle diminuzioni anche maggiori di 1 milione dopo 2'-3' dell'introduzione di acqua nel duodeno;

2) i globuli rossi variano frequentemente di volume già nel passaggio fisiologico dalle arterie nelle vene (v. Slyke, Henderson, ecc.) e per altri influssi. D'altra parte essendo i globuli rossi meno idratati, (68 %) del plasma (91 %) secondo le variazioni del valore ematocritico, il sangue appare più concentrato o diluito pure essendo identico il contenuto in acqua del plasma.

In realtà l'unico fattore che potrebbe far pensare ad una vera diluizione capace di provocare la diuresi direttamente per azione sul rene sarebbe la diluizione del plasma, elemento questo che non può essere rilevato con tali metodi.

Già 16 anni fa uno di noi (Jimenèz-Diaz) basandosi su osservazioni raccolte con questo metodo impreciso, giunse alla conclusione che l'acqua eliminata con l'orina dopo il carico non è la stessa di quella ingerita, ma che l'acqua assorbita passa nei tessuti e dai tessuti si determina in un secondo tempo una corrente reflua verso il sangue e da qui verso l'orina; la prima diluizione del sangue segnerebbe il passaggio dall'intestino ai tessuti e la seconda da questi al sangue, per l'eliminazione.

Attualmente gli studi fatti con acqua pesante (ossia di deuterio) hanno permesso di confermare che l'acqua eliminata non è quella ingerita ma l'acqua dell'organismo, mentre l'acqua somministrata si elimina lentamente nei giorni seguenti. Però il meccanismo di questo fenomeno permane oscuro. Le nostre ricerche per contribuire alla conoscenza di questo problema furono condotte con i metodi già pubblicati altrove, determinando l'acqua nel sangue totale, nel plasma, nei globuli, valore ematocritico, numero delle emazie e volume globulare.

In questa comunicazione facciamo soltanto una breve esposizione di alcuni dei risultati ottenuti.

I. — *Assorbimento dell'acqua ingerita.*

Questa ricerca fu eseguita in cani per mezzo di analisi del sangue della vena porta prelevato dopo tempi vari dal carico di acqua (per Kg. di peso) e sull'uomo con esami di campioni di sangue prelevato in tempi successivi, dalla circolazione generale.

A) Osservazioni sul sangue della vena porta.

Queste ricerche i cui risultati riassumiamo nella tabella I, non consentono di rilevare alcuna variazione dopo 15', 20', 40' e 45', poichè le piccole differenze osservate non sono dello stesso segno e quantità da caso a caso. Questi risultati son dovuti senza alcun dubbio a due ordini di fatti: da una parte la paralisi dell'assorbimento, determinata dalla esposizione all'aria dell'apparato digerente per prelevare il sangue dalla porta, quantunqe fatta con le dovute precauzioni onde evitare il raffreddamento delle anse intestinali. A conferma di ciò si estrasse tutto il contenuto dallo stomaco e dall'intestino in alcuni animali e si potè così determinare la quota di assorbimento.

In ogni caso la parte assorbita non produsse modificazioni nel sangue della porta anche perchē l'assorbimento non è indispensabile che si compia, per come si crede, per via venosa; infatti in altre esperienze (Bielschowsky e Castro) abbiamo studiato in animali da esperimento il contenuto in acqua della linfa dei vasi chiliferi intestinali ed il contenuto del dotto toracico, dopo carico, trovando una decisa diluizione, il che dimostra — in opposizione a quanto abitualmente si crede — che per lo meno in parte l'assorbimento dell'acqua dall'intestino si fa per via linfatica, in modo che l'acqua data la grande differenza di velocità e portata circolatoria tra sistema linfatico e venoso, passa lentamente nel sangue ed in tal modo appunto si evita che questo sia bruscamente diluito con l'acqua ingerita.

Il circolo linfatico assume perciò il significato di dispositivo intercalato tra sangue ed apparato digerente per ridurre al minimo le variazioni di composizione determinate dall'ingestione di liquidi.

B) Osservazioni sul circolo generale.

In vari soggetti si fecero delle determinazioni sul sangue prelevato da una vera periferica a digiuno ed in diversi momenti (10' 15', 30' e 60') dopo il carico d'acqua.

I risultati ottenuti sono riportati nella tabella II.

Si constatano questi fatti: *a*) il contenuto di acqua nel plasma aumenta modicamente durante la prima mezz'ora, mentre dopo 60' l'acqua del plasma è ritornata alla cifra iniziale; *b*) il rapporto plasma-globuli aumenta nello stesso modo (abbassamento del V. H.) e quindi aumenta anche l'acqua nel sangue totale; *c*) anche i globuli rossi aumentano nello stesso tempo di volume, evidentemente per assunzione d'acqua.

In conclusione durante un primo periodo di mezz'ora vi è una lenta penetrazione di acqua nel sangue rilevabile dall'aumento di acqua nel plasma e nell'interno dei globuli e da un aumento relativo della quantità di plasma.

In seguito questa piccola diluizione sparisce ed i valori ritornano alla cifra di partenza.

L'acqua evidentemente è penetrata nei tessuti, considerando che in questo tempo non è comparso un aumento della diuresi.

II. — *Meccanismo degli scambi emo-tissulari dopo il carico.*

Eseguendo, nei cani, contemporaneamente l'analisi del sangue arterioso e venoso, prima e dopo tempi vari al carico con acqua. come si fece nelle esperienze raccolte nella tabella III, si osserva a digiuno una maggiore idratazione del sangue arterioso di quello venoso. Questa idratazione

è dovuta certamente alla maggior proporzione di plasma per unità di volume, cosa naturale essendo noto che i globuli rossi sono più grandi nelle vene che nell'arterie per la penetrazione di CO_2 dai tessuti. Ciononostante in alcuni casi (ad esempio cani A, F, W e Z) il plasma contiene un poco più acqua nella vena che nell'arteria, e ciò dipende senza dubbio dal passaggio di acqua dal sangue ai tessuti o viceversa, al momento dell'analisi.

Dopo il carico si osserva che l'acqua aumenta chiaramente nel plasma nei primi 10' (fino a 20'), ma dopo 30' i valori nel sangue arterioso già sono ritornati o quasi, al normale.

Anche nel sangue arterioso si osserva in alcuni casi lo stesso fenomeno: nei primi prelevamenti (dopo 10') il fenomeno è più accentuato nell'arteria che nella vena, e nei prelevamenti più tardivi (dopo 20') al contrario; il che evidentemente sta ad indicare nel primo caso un apporto di liquido dal plasma ai tessuti e nel secondo caso da questi a quello.

Tranne che nel cane V, trovammo sempre i G. R. di maggior volume nella vena che nell'arteria, però dopo il carico, specialmente nei tempi immediatamente successivi, i G. R. aumentano più nelle arterie che nelle vene fino ad annullare o addirittura invertire la differenza.

Questi fatti dimostrano che l'acqua in gran parte viene trasportata nel sangue dai globuli rossi i quali ne perdono una parte quando arrivano ai tessuti dove la depositano, essendosi così in gran parte evitata la diluizione del plasma. Questi scambi sono tuttavia di modesta entità e certamente vi intervengono vari fattori il chè spiega la relativa incostanza dei risultati. Allo scopo di rendere più chiaro il fenomeno e poter quindi studiare meglio il suo meccanismo si eseguì un carico endovenoso con siero isotonico salino e glucosato nei cani, i cui risultati sono riuniti nella tabella IV. Le variazioni sono sotto alcuni aspetti scarse e non sufficientemente costanti da permettere deduzioni pratiche sicure, pur tuttavia ci appaiono evidenti e sicuri i seguenti fatti:

a) la iniezione provoca un notevole aumento del plasma rilevabile attraverso l'abbassamento del valore ematocritico; questo aumento è naturalmente più forte nei primi 20' e poi va abbassandosi, più rapidamente dopo iniezioni di siero clorurato che non dopo quelle di siero glucosato;

b) aumenta anche e con un certo parallelismo l'acqua nel plasma e nei globuli rossi, però l'aumento dell'acqua nel plasma è assai scarso comparativamente all'aumento del volume plasmatico, il che indica che i tessuti immettono albumina nel sangue in modo che l'acqua esuberante diluisce appena l'albumina e la concentrazione di questa varia assai poco. Del pari è molto maggiore l'aumento di volume dei globuli rossi che l'aumento del contenuto d'acqua in % di peso, il chè indica analogamnete che si è evitata in parte la diluizione del contenuto globulare;

c) in 13 delle esperienze riportate nella tabella II non si rivelò aumento del volume corpuscolare, al contrario di quanto avvenne nelle altre 11, confermandosi così la funzione di veicolo del globulo; però in tutte l'aumento è maggiore nei globuli dell'arteria che in quelle della vena fino ad un valore massimo raggiunto in 6 esperienze, nelle quali si inverte il rapporto di volume essendo più grandi i globuli dell'arteria che quelli della vena. Dato questo che dimostra che i globuli rossi del sangue arterioso, giungendo ai tessuti si scaricano di una parte del loro contenuto di acqua che passa nei tessuti.

Riassumendo tutta questa serie di esperienze dimostra con evidenza *che quando l'acqua* (per diretto assorbimento nel sangue o meglio per assorbimento linfatico e graduale successivo passaggio al sangue) *giunge al sangue, data la grande velocità del sangue rispetto a quella di assorbimento e la vasta massa alla quale l'acqua si aggiunge in piccole quantità per unità di tempo, la diluizione che ne risulta è logicamente molto esigua; in gran parte inoltre quest'acqua penetra nell'interno dei globuli rossi e solo in parte circola nel plasma; in questo modo pertanto perturba pochissimo la pressione osmotica e oncotica del plasma e passa poi nei tessuti, i quali immettono nel sangue un liquido di contenuto albuminoso simile a quello del plasma; ottenendosi così per risultato, un aumento del volume del plasma circolante.*

Altri Autori misurando direttamente questo volume raggiunsero lo stesso risultato. (Dressel e Leitner, Marx e Korth, Gollwitzer-Meier e Rabl, Wollheim e Brandt).

III. — *Meccanismo della risposta diuretica al carico con acqua.*

Da quanto sopra risulta già evidente che la diluizione del plasma non è la causa della diuresi idrica; in primo luogo la intensità della diuresi non è in rapporto con la quantità del carico, in secondo luogo e principalmente nel momento in cui la diluizione è maggiore la diuresi non è ancora cominciata. Questa inizia infatti dopo un periodo di 40'-60' nell'uomo con carico di 1, 1,5 litro, intervallo che si chiama « periodo di latenza ». Esso non è stato ancora bene spiegato: Ambard e Schmidt pensano che l'acqua durante l'assorbimento assuma dall'apparato digestivo un ormone diuretico, però il riassorbimento precede di molto la diuresi e inoltre si osserva un tempo di latenza anche dopo la iniezione endovenosa (Heller e Smirk); neanche l'estirpazione del fegato abolisce il tempo di latenza (Newton e Smirk) nè la enervazione dei reni (Verney e collaboratori); non è quindi in gioco nè un fattore renale, nè un ormone, nè l'intervento del fegato. L'ipotesi più logica è che la latenza rappresenti il tempo necessario all'organismo perchè si completi lo stimolo adeguato della diuresi; se questo fosse soltanto la diluizione del plasma, non occorrerebbe un tempo di latenza, mentre risulta che in realtà la diluizione del plasma frena piuttosto che eccitare la diuresi acquosa, il che se pure a prima vista può sembrare paradossale è invece assai logico. Essendo la superficie di contatto del sangue con i capillari tanto grande e il territorio capillare renale costituendone soltanto una piccola parte, diminuendo la pressione oncotica del plasma aumenta la filtrabilità e conseguentemente passa maggior quantità d'acqua ai tessuti. Così come non aumenta la diuresi quando nel plasma, per plasmaferesi, o nella nefrosi, vi è ipoalbuminemia, ma si producono invece degli edemi, per la stessa ragione la diluizione (scarsa) dopo il carico di acqua non produce diuresi ma passaggio d'acqua nei tessuti. Vogliamo ora sottolineare due fatti fondamentali che ci permetteranno di giungere ad una conclusione interessante: *a*) nè la diluizione del plasma e neppure l'aumento proporzionale del plasma (abbassamento del V. H.) sono causa di diuresi agendo sopra il rene; nella tabella V si vede come in 5 casi nei quali fu seguita contemporaneamente la diuresi e la idratazione del plasma con frequenti determinazioni, in nessuno la idratazione massima coincise con l'au-

TABELLA I.

Assorbimento dell'acqua somministrata per via gastrica e modificazioni nel sangue della vena porta.

Cane	Tempo	S. T.	Plasma	V. H	G. R.	V. C.	*Osservazioni*
J	prima dopo 15'	78.46 78.64	92.17 92.47	50 —	4.71 4.61	— —	Carico di cc. 1000.
L	prima dopo 15'	76.75 76.19	92.73 92.84	60 63	4.97 5.87	120 107	Carico di cc. 25 per Kg. Non assorbimento.
M	prima dopo 20'	78.76 77.68	92.68 92.67	50 55	4.85 4.79	103 120	Carico di cc. 25 per Kg. Assorbimento soli cc. 15.
P	prima dopo 30'	80.74 79.96	91,89 92.18	44 46	— —	— —	Anestesia, non carico.
T	prima dopo 40'	78.93 78.23	92.63 92.55	52 52.5	6.43 6.71	81 78	Carico di cc. 500. Nessun assorbimento.
N	prima dopo 45'	79.70 79.96	92.23 92.03	50 53	5.80 6.40	86 83	Carico di cc. 39 per Kg. di peso. Assorbimento cc. 35.
N'	prima dopo 40'	77.07 74.27	92.37 92.36	57 61	4.89 4.80	116 133	Carico di cc. 25 per Kg. Assorbimento scarso.

(S.T. = acqua nel sangue totale. V.H. = valore ematocritico. G.R. = emazie, milioni per mm³. V.C. = volume corpuscolare).

TABELLA II.

Valori a digiuno e dopo il carico con acqua, nell'uomo.

Caso	Tempo	S. T.	Plasma	V. H.	G. R.	V. C.	*Osservazioni*
H. G.	a digiuno dopo 10'	80.65 80.67	91.30 91.47	45 45	4.65 4.46	96 100	
M. A.	a digiuno dopo 10'	80.96 83.49	— —	— —	— —	— —	
V. G.	a digiuno dopo 15'	78.85 80.16	90.26 91.00	46.3 44.6	5.52 5.00	83 89	
B. C.	a digiuno dopo 15'	79.91 81.05	91.25 91.82	43.6 40.3	4.52 4.12	96 97	
E. R.	a digiuno dopo 30'	79.55 80.55	90.31 90.66	44.5 42.5	4.60 4.30	95 97	
I. A.	a digiuno dopo 30'	80.52 81.30	91.77 91.58	39.3 39.3	— —	— —	
E. A.	a digiuno dopo 60'	81.35 80.93	91.81 91.84	43.6 43.6	4.00 3.49	109 125	

(S.T. = acqua nel sangue totale V.H. = valore ematocritico. G.R. = emazie, milioni per mm³. V.C. = volume corpuscolare).

TABELLA III.

Acqua nell'arteria e nella vena in tempi vari dopo il carico per via digestiva.

Cane	Vaso	S. T.	Plasma	V. H.	G. R.	V. C.	*Osservazioni*
V	arteria vena	79.72 79.87	92.06 91.88	46.8 45.7	5.91 6.51	79 70	Prima del carico.
V	arteria vena	80.28 80.05	92.29 91.97	45.7 46.4	5.40 6.30	84 73	20' dopo carico di cc. 300 per Kg.
V.-II	arteria vena	80.07 79.62	91.96 91.47	45 49	6.22 6.80	72 72	Prima del carico.
V.-II	arteria vena	79.95 79.82	92.29 92.36	50.6 49.5	7.12 6.44	71 76	20' dopo carico. con cc. 1000.
AD	arteria vena	80.60 80.39	92.78 92.25	46.6 46.8	6.20 6.08	75 77	Prima del carico.
AD	arteria vena	80.81 80.66	92.68 92.54	46.4 46.8	5.92 6.57	78 71	30' dopo del carico.
AFW	arteria vena	80.40 80.67	90.92 91.17	43.6 42.9	6.38 5.29	68 81	Prima del carico.
AFW	arteria v. femorale v. porta	80.15 80.15 79.60	91.44 91.22 91.41	45.7 46.3 47.9	5.88 6.03 5.50	77 76 87	10' dopo carico con cc. 45 per Kg.
Y	arteria vena	77.33 76.66	92.02 91.89	56.1 58.3	8.51 7.41	66 79	Prima del carico.
Y	arteria vena	77.78 77.70	92.01 92.14	54.5 55	7.40 6.86	74 80	Dopo 45' del carico con cc 300 per Kg. di peso.
AE	arteria vena	82.11 81.37	92.50 92.47	36.9 41.5	5.90 5.60	62 74	Prima del carico.
AE	arteria vena	80.49 80.57	92.52 92.62	44.3 44.6	7.04 5.83	63 76	Dopo 40' del carico con cc. 40 per Kg. di peso.
Z	arteria vena	80.00 79.62	92.83 93.00	48 61.2	6.57 6.80	73 75	Prima del carico.
Z	arteria vena	78.94 79.00	92.38 92.38	51.2 52.3	6.02 6.94	85 75	Dopo 50' del carico con cc. 30 per Kg. di peso.

(Abbreviazioni come nelle tabelle precedenti).

TABELLA IV.

Carico per via endovenosa con soluzioni isotoniche.

Cane	Vaso	S. T.	Plasma	H. G. R.	V. H.	nG. R.	V. C.	Osservazioni
				Carico con soluzione fisiologica.				
AH	arteria	80.13	92.00	67.15	46	7.00	66	Prima del carico.
	vena	80.20	92.11	67.20	46.3	6.33	77	
AH	arteria	83.11	93.80	67.67	39.5	6.33	74	Dopo 10' del carico
	vena	83.07	93.83	67.78	39.5	5.48	72	
AJ	arteria	80.04	92.66	67.24	48.3	6.62	73	Prima del carico.
	vena	80.06	92.53	68.06	49.6	5.95	83	
AJ	arteria	82.19	93.64	67.64	42.5	5.77	74	Dopo 10' del carico
	vena	81.66	93.22	65.59	40.4	5.47	74	
AK	arteria	80.50	92.50	67.74	47	6.24	75	Prima del carico.
	vena	80.37	92.41	68.14	48	6.20	77	
AK	arteria	80.80	92.87	67.68	46.5	6.6	70	Dopo 20' del carico.
	vena	81.56	92.72	69.23	46.1	6.52	71	
AL	arteria	81.96	93.12	69.51	45.8	6.85	67	Prima del carico.
	vena	82.14	93.06	68.80	43.6	5.34	81	
AL	arteria	85.50	94.04	68.26	31.6	3.92	81	Dopo 20' del carico.
	vena	85.42	94.76	66.53	31.6	3.78	84	
AM	arteria	83.07	91.28	68.65	34.3	4.72	73	Prima del carico.
	vena	82.85	91.25	68.51	35	4.60	76	
AM	arteria	85.26	92.27	68.72	27.8	4.28	65	Dopo 30' del carico.
	vena	85.14	90.92	71.43	27.4	4.16	66	
AN	arteria	82.60	92.44	69.19	40.7	5.45	75	Prima del carico.
	vena	82.06	92.63	67.89	41.4	4.33	96	
AN	arteria	83.96	93.48	67.33	34.9	4.57	76	Dopo 30' del carico.
	vena	84.28	93.42	68.57	35.2	4.38	80	
AN''	arteria	80.27	92.29	68.28	48	6.56	73	Prima del carico.
	vena	80.39	92.33	67.69	47	6.36	74	
AN''	arteria	81.78	92.98	67.24	42.6	4.71	90	Dopo 35' del carico.
	vena	81.66	93.12	66.99	43.5	4.84	90	

Segue: TABELLA IV

Cane	Vaso	S T.	Plasma	H. G. R.	V. H.	nG. R.	V. C.	*Osservazioni*
				Carico con soluzione isotonica di glucosio.				
AO	arteria	79.22	92.30	66.84	50	7.31	68	Prima del carico.
	vena	79.52	92.02	67.25	49	7.33	66	
AO	arteria	80.38	93.03	66.59	46.5	6.30	74	Dopo 20' del carico.
	vena	82.33	92.73	70.42	45.2	6.01	75	
AP	arteria	81.98	93.03	66.42	40	6.80	59	Prima del carico.
	vena	82.02	93.63	66.26	21	6.64	61	
AP	arteria	82.21	93.76	64.47	38	5.99	63	Dopo 20' del carico.
	vena	82.46	93.21	66.79	39.2	6.31	62	
AQ	arteria	83.70	91.78	70.04	35.2	5.9	59	Prima del carico.
	vena	83.35	91.87	68.78	35	5.44	64	
AQ	arteria	85.41	92.38	67.16	27	4.4	61	Dopo 20' del carico.
	vena	85.38	93.63	67.71	30.2	4.9	61	
AR	arteria	80.18	92.72	68.30	50	7.05	71	Prima del carico.
	vena	80.59	92.75	68.59	49	6.84	71	
AR	arteria	80.47	93.23	67.52	48	6.82	70	Dopo 35' del carico.
	vena	80.43	93.40	67.06	48	6.71	71	
AS	arteria	81.07	92.54	66.96	44.7	6.2	72	Prima del carico.
	vena	80.73	92.52	67.58	45.8	5.6	82	
AS	arteria	83.60	93.80	68.51	38.9	4.72	82	Dopo 10' del carico
	vena	83.00	93.82	67.37	39.5	5.62	70	
AT	arteria	79.76	91.34	67.65	47.3	6.21	76	Prima del carico.
	vena	79.90	90.94	68.43	47.4	5.89	80	
AT	arteria	82.82	91.95	68.64	37.4	5.14	72	Dopo 8' del carico.
	vena	82.74	92.27	67.55	36.7	4.61	79	

(HG.R. = idratazione — % in peso — delle emazie. nG.R. = numero delle emazie in milioni per mm³. Il resto come nelle tabelle precedenti).

TABELLA V.

Studio contemporaneo della diuresi e idrazione del plasma dopo il carico con acqua.

Caso Numero	Durata del periodo di latenza	L'a me della diuresi si raggiunse: dopo	La massima idratazione el plasma coi.cise con
1	40′	70′	Periodo di latenza.
2	55′	105′	Periodo di latenza.
3	20′	90′	Principio della diuresi.
4	20′	75′	Non cambia.
5	30′	80′	Non cambia.

mento della diuresi: in 2 non si osservò alcuna variazione, in altri 2 la massima diluizione si verificò in piena latenza, ed in 1 contemporaneamente all'inizio della diuresi, che non raggiunse l'acme se non 70' dopo, quando il plasma era ritornato ai primitivi valori di partenza; *b*) il periodo di latenza coincide con un momento in cui si effettuano tra plasma e tessuti, i numerosi scambi già descritti che conducono al deposito d'acqua nei tessuti.

In sostanza si può logicamente concludere che solamente dai tessuti si provoca la risposta diuretica e che esiste una latenza che è il tempo impiegato dall'acqua ingerita per penetrare nei tessuti e diluire il plasma extracellulare in modo sufficiente, da determinare un eccitamento al « riflesso diuretico ».

Dai lavori della Scuola di Verney sembra risultare che dopo l'ingestione di acqua diminuisce nel sangue l'ormone antidiuretico dell'ipofisi; si può dunque concludere che l'acqua incorporata nei tessuti eccita da questi (via nervosa-vegetativa?) un riflesso a punto di arrivo terminale nell'ipofisi, determinando per azione ormonica sopra il rene un aumento della diuresi. Si tratterebbe di un riflesso sommamente delicato e sensibile, un esempio di più che la funzione eliminatoria del rene non è regolata tanto dalle variazioni della composizione del sangue quanto da quelle della composizione dei liquidi tissurali così come avviene dopo carico di elettroliti (vedi quanto è ben noto per il NaCl).

Le nostre attuali ricerche mirano a penetrare l'intimo meccanismo di questo riflesso.

RIASSUNTO.

L'acqua ingerita in una prova di carico non è la stessa che viene eliminata come risposta, ma permane nell'organismo durante un certo tempo. La difesa osmotica contro il sovraccarico con acqua si fa mediante una serie di dispositivi: in primo luogo essendo le secrezioni dell'apparato digerente dello stesso valore osmotico del plasma si tende a isotonizzare, nello stomaco e nell'intestino il liquido prima dell'assorbimento. Inoltre, secondo le nostre ricerche, l'acqua non si assorbe principalmente per la via sanguigna ma per via linfatica in modo che il liquido già isotonizzato si va ag-

giungendo alla circolazione poco a poco, per la differenza esistente tra il lento circolo linfatico ed il rapido circolo venoso. Nel sangue il liquido immesso lentamente produce dunque soltanto una lieve diluizione del plasma; lo studio del contenuto di acqua del plasma e nell'interno delle emazie ci permette di affermare che queste assumono nel loro interno la maggior parte del liquido immesso, evitando così ogni influsso pericoloso sopra il plasma e funzionando da mezzo di trasporto; giungendo nei capillari perdono l'acqua in eccesso, che passa nei liquidi interstiziali.

La diuresi di risposta non si produce per diluizione del plasma (questa non si verifica che in scarsa quantità e nei primi momenti dopo il sovraccarico), è dovuta invece alla penetrazione dell'eccesso di liquido negli spazi tissulari. Il cosidetto tempo di latenza è semplicemente il tempo impiegato dal liquido assorbito per passare nei tessuti in quantità sufficiente per determinare da quelli la risposta diuretica. La diuresi dopo un sovraccarico deve considerarsi come un riflesso il cui eccitamento adeguato è l'aumento del liquido tissulare extracellulare, certamente esplicantesi, attraverso il sistema neurovegetativo, sul lobo posteriore dell'ipofisi (freno sulla secrezione dell'ormone antidiuretico). Nella proporzione tra liquido extracellulare ed intracellulare che deve essere costante, risiede, secondo noi, il meccanismo regolatore dell'eliminazione renale dell'acqua.

II.

Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica
della R. Università di Pisa.

Il quadro metabolico della liponefrosi.

Prof. Cataldo Cassano, direttore.

Premesse.

Sotto la denominazione di nefrosi lipoidea è comunemente intesa una ben nota sindrome morbosa che all'inizio subdolamente si annuncia con edemi modesti, capaci di andare in seguito progressivamente accentuandosi, fino a toccare il più alto grado di anasarca. Gli edemi, però, non sono nè continui nè costanti; essi talora rimangono discreti e possono anche recedere, mentre per altro la sindrome morbosa si svolge in tutta la sua gravità. Lo stato edematoso, il quale di regola risente scarsamente l'influenza di una dieta più o meno povera in cloruri, suole accompagnarsi ad una cospicua albuminuria raffrontabile solo a quella dell'amiloidosi renale. Al microscopio polarizzatore si dimostrano più o meno numerose le gocce di lipoidi birefrangenti che sembrano costituiti specialmente da esteri di colesterina.

Le urine ricche di colesterina, di lipoidi, di acidi grassi e grassi neutri non dimostrano la presenza di leucociti, e ciò le differenzia da quelle chiluriche. Le urine possono apparire lattescenti, ma più spesso sono invece limpide e i grassi non emulsionati vi galleggiano alla superficie in sfere

ampie e numerose. Lattiginosi talvolta sono anche i liquidi trasudati, che si producono con facilità nel peritoneo e nelle pleure.

Si era affermato che si dovesse nettamente separare l'urina lipurica da quella chilurica: l'aspetto lattescente sarebbe stato proprio del quadro chilurico. Ma la osservazione di Kohn e quella di Galdi e Cassano dimostrano chiaramente che la lattescenza delle urine può incontrarsi anche nella vera e propria lipuria. Infatti condizioni non strettamente dipendenti dai diversi meccanismi patogenetici della lipuria e della chiluria condizionano il diverso stato fisico dei grassi passati nelle urine. Cristalli lipoidei birefrangenti si sono dimostrati, oltre che nelle urine, anche nel tessuto renale e nei liquidi versati.

Allo stesso modo come la dieta aclorurata non sembra influire sul decorso degli edemi, così di regola non è dimostrabile neanche una insufficiente escrezione renale di cloruro sodico. Nelle forme pure di nefrosi è conservato il potere renale di concentrazione così per l'azoto come per il cloruro di sodio; assenti sono i segni d'ipertensione arteriosa e le alterazioni del fondo oculare.

D'altro lato alle alterazioni urinarie fanno riscontro salienti modificazioni dell'equilibrio ematochimico. A questo proposito meritano di essere in primo luogo ricordati la ipoproteinemia e l'invertito rapporto plasmatico sierine-globuline. Di solito i varii autori si limitano a menzionare l'elevato tenore colesterinemico; ma bisogna porre subito in rilievo che si tratta in realtà di una vera e propria, cospicua iperlipemia. È stato infatti constatato nel sangue un forte eccesso delle varie frazioni di corpi grassi, dagli acidi grassi, ai grassi neutri, agli esteri di colesterina (Galdi e Cassano). Il sangue dimostra sensibilmente aumentata la sua velocità di sedimentazione.

*
* *

La patogenesi delle nefrosi febbrili, della nefrosi luetica, delle nefrosi postnefritiche sembra facilmente inquadrabile con il concetto di danno epiteliale derivante al rene come riflesso di una tossicosi generale, o di un processo infiammatorio locale. Invece un ben più arduo problema rappresenta la questione patogenetica della liponefrosi, sia essa pura o mista.

Già nel 1928 il mio Maestro ed io avemmo modo di trattare questo problema sotto alcuni particolari punti di vista. Ispirandoci a moderne correnti di valutazione fisiopatogenetica, e con l'appoggio di alcuni importanti rilievi forniti dalle nostre indagini, prospettammo allora una concezione della nefrosi lipoidea intesa come vera e propria malattia del ricambio intermedio di lipidi; tale concetto venne poi ulteriormente affermato e delucidato in altre note successive. Gioverà qui ricordare brevemente quanto più da vicino può riguardarci nello svolgimento storico degli studi e delle dottrine intorno a questo arduo problema della fisiopatologia.

V'è chi considera ancora la liponefrosi genuina come un processo morboso essenzialmente localistico e renale. Il rene — come nelle altre nefrosi secondarie a processi tossinfettivi o tossici — sarebbe sempre al centro del quadro morboso. Si tratterebbe dunque di gravi e croniche sofferenze renali dovute ad insulti tossici di natura non precisabile. Si istituirebbero così quelle lesioni degenerative che caratterizzano la nefrosi; e pertanto gli sconcerti che si registrano a carico del ricambio lipidico, protidico, idrosalino

sarebbero solo i riflessi secondari delle lesioni renali su l'economia degli altri organi e tessuti.

Ma bisogna riconoscere che in realtà il complesso dei profondi e molteplici disordini investenti nella liponefrosi le più diverse attività del ricambio appaiono difficilmente subordinabili alla lesione renale. Si conoscono infatti gravi ed estese lesioni renali che, pur avendo notevoli ripercussioni metaboliche generali, non riescono mai a riprodurre una tanto profonda e globale derivazione del ricambio materiale. E quanto finora conosciamo della fisiologia e della fisiopatologia renale non ci fornisce alcuna chiave che consenta di subordinare alla nefropatia epiteliale un così vasto campo di disordini metabolici.

D'altra parte, per quanto nella nefrosi lipoidea possano essere cospicui gli edemi e l'albuminuria, i disordini metabolici generali appaiono prevalenti e tali da poter rappresentare addirittura il nucleo essenziale della malattia. Così la nefrosi lipoidea sembrerebbe divenire una vera e propria malattia del ricambio in cui l'alterazione renale rappresenterebbe solo un epifenomeno, e cioè la partecipazione secondaria del rene al processo morboso.

Questo concetto, per quanto moderno, non è recentissimo: esso per gradi si è affacciato e si è sviluppato in alcune denominazioni successivamente proposte per la nefrosi lipoidea dall'uno o dall'altro autore. Le denominazioni di « *diabete albuminurico* » dovuta ad Epstein, e quelle di « *diatesi colesterinica* » proposta da Chalatow, di « *carboniuria disossidativa* » di Villa, di « *diabete lipurico* » di Galdi e Cassano ed altre ancora di Sega, di Loewenthal ecc. sono appunto ispirate a questa concezione patogenetica che tende a svincolare la sindrome morbosa dal campo ristretto della patologia renale per trasferirla in quello più ampio della patologia del ricambio, e delle malattie diatesiche.

Epstein, Munck, Aschoff mettono in primo piano i disordini del ricambio protidico. Secondo Epstein si tratterebbe di un primitivo errore riguardante la utilizzazione dell'albumina; le proteine introdotte non verrebbero convenientemente degradate e l'organismo non saprebbe sfruttarle ai fini energetici e plastici. Perciò l'albumina verrebbe come tale largamente perduta attraverso la più o meno larga eliminazione renale. Una tale concezione pecca — come è evidente — di eccessivo semplicismo e non può certo dirsi esauriente. Ecco perchè Munck tende piuttosto a riconoscere l'errore primitivo in una morbosa labilità colloidale, rivelantesi appunto nella ipoproteinemia e nell'invertito rapporto fra le frazioni proteiche del plasma: ciò che conduce infatti alla riconosciuta ipoonchia dei nefrosici. L'alterata distribuzione dei colloidi plasmatici sarebbe la causa della facile filtrazione di albumina, attraverso l'emuntorio renale. Il nefrosico diverrebbe dunque albuminurico perchè il sangue non sarebbe più in grado di difendere il suo patrimonio proteico. Si noti che ad una concezione così arditamente funzionale della nefrosi lipoidea hanno aderito ed hanno portato qualche loro contributo anatomici autorevolissimi, quali Aschoff e Fahr. Si aggiunga inoltre che le esperienze di Munck, Benatth e Flockenhaus tendono a confortare con dati sperimentali la interpretazione patogenetica cara a Munck, ad Aschoff, a Fahr ed a numerosi altri studiosi.

D'altro lato i gravi squilibrî lipidici non sono facilmente subordinabili alle alterazioni importanti, ma non preminenti, che riguardano il ricambio

protidico. Sono generalmente poste in evidenza l'ipercolesterinemia e la colesterinuria dei nefrosici; bisogna però dire che il ricambio lipidico, di difficile ed indaginoso studio, è stato quasi sempre superficialmente esplorato. Nella osservazione clinica che venne riferita da Galdi e Cassano fu dimostrata una globale, altissima iperlipemia raffrontabile alle iperlipemie più cospicue riscontrabili in alcuni casi di grave diabete. Lo studio delle singole frazioni lipidiche dimostrò aumentati non la sola colesterina, ma anche gli acidi grassi e i grassi neutri; risultò invertito il rapporto fra colesterina combinata e colesterina libera; fu riconosciuta una somma di errori che sconvolgevano il ricambio lipidico, con netta insufficienza delle attività di lipopessi, lipodieresi e lipoidosintesi: Galdi e Cassano parlarono pertanto di « *diabete lipurico* ».

Accanto all'iperlipemia e all'ipoproteinemia è stata riconosciuta una frequente cospicua ipoglicemia, che fu segnalata prima da Bnauer e da Galdi e Cassano. Ma i disordini del ricambio protidico e glicidico apparvero a noi fin d'allora come un alone secondario ai centrali disturbi lipidici, allo stesso modo come nel diabete mellito concorrono secondarii errori lipidici e protidici. E l'alterazione renale (infiltrazione lipoidea) del diabete lipurico fu perciò assunta con l'equivalente della infiltrazione glicogenica che si incontra nel diabete mellito.

Si tratta di concezioni che ancora attendono il vaglio di una lunga e severa critica esercitata attraverso la attenta disamina della casistica clinica ed anatomopatologica. Ad ogni modo tali concetti sembrano rispondere sempre più e sempre meglio alle nuove cognizioni che si vanno acquistando. È stata rilevata ad esempio, la facile depressione del metabolismo basale nei liponefrosici, mentre la somministrazione di tirossina ha talora beneficamente influenzata la liponefrosi. Non è lecito solo per questo fondare la nefrosi lipoidea su di una insufficienza tiroidea, ma non v'è chi non veda come sia agevole inquadrare nel perimetro di una sindrome da alterata regolazione metabolica anche il concorso di una insufficienza tiroidea più o meno spiccata.

Da qualcuno si è parlato di torpidità neurovegetativa facilmente ingranabile, del resto, con le note ipotiroidee; e l'« ipoepatismo » tirato in causa da Galdi e Cassano per quella prima osservazione di diabete lipurico potrebbe essere appunto l'espressione dei torpidi impulsi neuroendocrini, i quali regolano specialmente nel fegato lo svolgersi delle attività metaboliche.

Infine, sempre nel solco della patogenesi dismetabolica, un altro importante contributo è stato portato da Villa e dal suo allievo Barbaro-Forleo. Quest'ultimo ha messo in evidenza il frequente ricorrere nei liponefrosici di alterazioni basiocraniche, assumibili come la espressione di acuti o cronici processi flogistici dei seni etmoidali e sfenoidali dai quali per « reazioni di adiacenza », secondo la espressione di Bertolotti, deriverebbero lesioni delle formazioni sellari e parasellari con sofferenze dell'ipofisi e del diencefalo. Villa, anzi, ha descritto una osservazione in cui la nefrosi lipoidea apparve associata a sindrome di Simmonds e a diabete insipido, ed in cui le sofferenze sfenosinusitiche, sellari e parasellari erano evidenti.

Una recente osservazione clinica, corredata dalle opportune ricerche metaboliche, mi offre ora l'occasione di ritornare sul problema dell'essenza patogenetica della nefrosi lipoidea. Da molteplici dati che qui verranno parti-

tamente esposti, si vedrà innanzi tutto riconfermato nelle essenziali sue linee quel quadro dismetabolico che già nel 1928 fu da Galdi e Cassano posto a base del « diabete lipurico ». D'altra parte i risultati di alcune nuove indagini rivolte specialmente allo studio della liporegolazione e della glicoregolazione consentiranno di approfondire ancora meglio la portata ed il significato dei disordini che affliggono le economie lipidica e glicidica. A tal proposito degne di particolare rilievo mi sembrano le osservazioni intorno al comportamento del ricambio respiratorio nella liponefrosi, sistematicamente esplorato sotto il cimento di prove di carico alimentare, e sotto l'influenza di principî ormonici.

Lo studio del bilancio respiratorio mi ha specialmente permesso di considerare alcuni remoti disordini riflettenti i meccanismi intermediarî del ricambio, ed ha anche consentito di porre in termini nuovi la questione dei rapporti intercorrenti fra gli errori lipidici (iperlipemia) e gli errori glicidici (ipoglicemia). Tale questione, che non è stata finora nè proposta nè affrontata, sembra invece di tanta importanza da potersi dire che direttamente ci porta nel più vivo del problema fisiopatogenetico della liponefrosi.

OSSERVAZIONE CLINICA.

Mario M., da Pisa (S. Piero a Grado), di anni 30.

Notizie anamnestiche: Il paziente è un colono, celibe. Precedenti di pleurite nel padre, niente di notevole nella madre. Note acromegaliche in un fratello. Tra i precedenti fisiologici, si rileva che la fonazione fu un po' tardiva. L'infermo presenta lieve balbuzie.

A 12 anni ammalò di coxite destra, la quale andò a guarigione clinica in breve tempo con residua anchilosi. A 16 anni si ebbe una ricaduta più grave nella osteoartropatia che si protrasse per sei mesi. A guarigione avvenuta, l'arto destro rimase più corto del sinistro e più sottile. L'infermo ricorda confusamente di aver sofferto in quello stesso periodo di ascessi alla regione dell'anca destra.

La malattia attuale risale all'agosto 1937. Iniziò con astenia, svogliatezza, lieve deperimento ed edemi di modico grado, diffusi al volto, al tronco e agli arti e specialmente evidenti, dopo qualche settimana, alle palpebre che apparivano turgide. La diuresi era abbondante e in quantità anche superiore all'abituale volume delle urine giornaliere. L'urina era limpida, pallida, schiumosa. Fu constatata una cospicua albuminuria. Senza alcun successo fu per tre mesi curato a domicilio, indi venne ricoverato nel nostro Istituto il 10 novembre 1937.

Nega la lue e le altre malattie veneree.

E. O.: Soggetto, appartenente alla prima combinazione morfologica di De Giovanni, con evidenti note rachitiche dello scheletro. Edemi diffusi, che conferiscono alla cute un colorito pallido, ed un aspetto pastoso. Alla regione dell'anca destra si rilevano le note della pregressa coxite.

Ipofonesi e respiro lievemente aspro e granuloso alla regione apicale destra.

Niente di notevole a carico dell'apparato circolatorio, se si esclude un tenue soffio anemico sul focolaio mitralico.

Polso radiale ipoteso, tardo, raro.

Fegato sporgente, con bordo ottuso, di un centimetro dall'arco costale sull'emiclaveare prolungato.

Press. art. 120-60 (Koratkow).

Reazione di Wassermann — — — —. Reazione di Meinicke — — — —.

Esami del sangue: Globuli rossi 3.200.000. Globuli bianchi 10.000. Hb. 44. Valore glob. 0,68. Formula leucocitaria: neutrofili 82, eosinofili 2, linfociti 19, monociti 1.

Quadro biochimico: Azotemia: azoto residuo gr. 0,28 %. Proteinemia: proteine totali gr. 4,64 %; serine gr. 2,42 %; globuline gr. 2,21 %; quoziente proteico 1,09. Azoto polipeptidico gr. 0,07 %. Aminoacidemia m. 4,30 %.

Valore ematocrito: Plasma 62. Globuli 38. Cloremia totale gr. 2,30 ‰; cloremia globulare gr. 1,38 ‰; cloremia plasmatica gr. 3,12 ‰. Calcemia mgr. 7,5 ‰. Potassiemia mgr. 25,56 ‰.

Ph. sangue totale: 7,74 (met. elettrometrico).

Riserva alcalina (v. Slyke-Cullen) cc. 63 CO_2 per cc. 100 di plasma.

Esame delle urine: Quantità media: cc. 1100 pro die. Colorito: giallo chiaro con riflessi verdastri. Aspetto: opalino. Densità: 1009. Reazione: acida. Albumina: 2 ‰. Mucopus: assente. Sangue: presente. Glucosio: assente. Fosfati: normali. Urati: scarsi. Urobilina: tracce. Pigmenti biliari: assenti. Acidi biliari: assenti. Acetone e acido acetacetico: assenti. Indacano: assente.

Sedimento: numerosi cilindri ialini, ialino-granulosi e granulosi, discreto numero di globuli rossi.

Negativa la ricerca del b. di Koch nelle urine, anche dopo arricchimento.

Negative le prove biologiche di inoculazione in cavia.

Decorso: Nel periodo di degenza in Istituto, cioè dal 10 novembre 1937 al 24 luglio 1938, il p. è rimasto costantemente a letto.

È stato trattato, in fasi successive, con calcio stricnina, cortical, tiroidal. È sempre stato apirettico, con tendenza alla ipotermia (per molti giorni di seguito la temperatura ascellare non ha superato 36°,2).

Il peso corporeo è sempre rimasto stazionario intorno ai 60 Kgr.

La pressione arteriosa che all'ingresso era 120-65, è andata progressivamente diminuendo, fino a raggiungere un minimo di 90-35.

La crasi sanguigna è migliorata sensibilmente. La diuresi dai valori iniziali di cc. 1000-1100 nelle 24 ore, ha raggiunto, in seguito, i 2000 cc. giornalieri.

Il peso specifico delle urine è stato sempre basso, la reazione sempre acida. L'albuminuria non ha presentato mai notevoli oscillazioni, non essendo scesa mai al disotto di gr. 0,8 ‰, e non avendo mai superato gr. 3 ‰.

La cilindruria, notevole al momento dell'ingresso, è andata progressivamente riducendosi, fino a scomparire nel giro di poche settimane.

Di tanto in tanto, sono ricomparsi alcuni rari cilindri ialini Nell'aprile dell'anno corrente il paziente ritornava a ricoverarsi in Istituto.

Le sue condizioni generali erano fondamentalmente invariate.

Peso corporeo Kg. 60. Globuli rossi 4.300.000. Hb. 80. Val. glob. 0,95. Globuli bianchi 9000. Formula leucocitaria: neutrofili 30, eosinofili 0, basofili 0, linfociti 64, monociti 6.

Glicemia gr. 0,86 ‰.

Pressione arteriosa: Mx. 100, Mn. 50.

La diuresi oscillava intorno a cc. 1500 pro die. L'urina, acida, a basso peso specifico, conteneva gr. 1 ‰ di albumina. Nel sedimento si notava qualche raro cilindro ialino.

Evidente, per quanto non costante, la lattescenza del siero di sangue.

Nelle urine presenza di lipidi in variabili proporzioni, non sempre dimostrata nei varî esami praticati.

Nulla di notevole all'esame radiografico della base cranica.

RICERCHE

A) Ricambio idrosalino

Carico idrico (500 H_2O)

Tempo	URINE			
	Quantità	Densità	Na Cl %	Na Cl in gr.
Prima	cc. 1900	1012	7	13
Dopo 1 h.	» —	—	—	—
» 2 »	» 300	1013	3	1
» 3 »	» 30	1017	10	0,20
» 4 »	» 20	1020	10	0 20
» 8 »	» 130	1021	8	1,04
nel resto delle 24 h.	» 500	1017	9	4,50

Tempo	SANGUE			
	Ematocrito	Cl totale	Cl globulare	Cl plasm.
		gr. %	gr. %	gr. %
Prima	62/38	2,30	1,38	3,12
Dopo 1 h.	61/39	2,34	1,06	3,08
» 2 »	62/38	2,44	1,42	3 25
» 3 »	62/38	2,52	1,38	2,91

H_2O eliminata durante la prova cc. 340.
NaCl eliminato durante la prova gr. 1,40.

Carico salino intravenoso (gr. 3 NaCl)

Tempo	URINE			
	Quantità	Densità	Na Cl %	Na Cl in gr.
Prima	—	1010	8,5	1,27
Dopo 10'	cc. 150	1013	10,0	1,65

Tempo	SANGUE			
	Ematocrito	Cl. totale	Cl. globulare	Cl. plasm.
		gr. %	gr. %	gr. %
Prima	59/43	2,23	1,24	3,23
Dopo 10'	60/40	2,23	1,59	3,26
» 40'	62/38	2,27	1,59	3,37
» 100''	64/36	2,48	1,38	3,44

H_2O eliminata durante la prova cc. 150.
NaCl eliminato durante la prova gr. 1,65.

B) Ricambio glicidico

Curva glicemica da carico glicidico per os. (gr. 100 glucosio)

	Prima	dopo 1/2 h.	1 h. 1/2	2 h. 1/2	3 h. 1/2
Glicemia gr. ‰	0,60	0,73	0,80	0,71	0,86

Curva glicemica da adrenalina (mgr. 1 per iniezione ipodermica)

	Prima	dopo 1/2 h.	1 h.	1 h. 1/2	2 h.	h. 3
Glicemia gr. ‰	0,62	0,66	0,70	0,75	0,70	0,71

Curva glicemica da insulina (10 UU.)

	Prima	dopo 1/2 h.	1 h.	2 h.	3 h.
Glicemia gr. ‰	0,68	0,46	0,42	0,56	0,51

Curva glicemica da praephyson (una fiala da 1 cc.)

	Prima	dopo 1/2 h.	1 h.	2 h.	3 h.
Glicemia gr. ‰	0,52	0,62	0,75	0,64	0,77

Curva glicemica da carico glicidico (gr. 100 glucosio)
più praephyson (una fiala)

	Prima	dopo 1/2 h.	1 h. 1/2	2 h. 1/2	3 h. 1/2
Glicemia gr. ‰	0,72	0,86	0,99	1,11	0,98

C) Ricambio respiratorio

Metabolismo basale e azione dinamica da pasto carneo (gr. 200 di carne magra)

	Prima	dopo 1 h.	2 h.	3 h.	4 h.
Valore Benedict	1473	—	—	—	—
O_2	1961	2155	2164	2220	2257
CO_2	1591	1702	1859	1711	1961
Q. R.	0.81	0.78	0.85	0.77	0.86
Var. O_2 %	—	+ 9,8	+ 10,3	+ 13,2	+ 15
M. B.	1378	—	—	—	—
Diff. Benedict %	— 6.0	—	—	—	—

Azione dinamica da doppio carico glicidico di Staub-Traugott
(gr. 50 + gr. 50 di glucosio)

		1° carico			2° carico		
	Prima	dopo 1/2 h.	1 h.	1 h. 1/2	1/2 h.	1 h. 1/2	2 h.
O_2	2140	2197	2348	2326	2427	2260	2370
Q. R.	0.79	0.73	0.74	0.75	0.75	0.81	0.84
Var. O_2	—	+ 2,6	+ 9,7	+ 8,6	+ 13,4	+ 5,6	+ 10,6
Glicemia gr. ‰	0.78	1.00	1.02	1.10	1.08	1.08	0.92

Azione dell'adrenalina (1 mgr. p. iniezione ipodermica) *sul consumo energetico e su la glicemia*

	Prima	dopo 1/2 h.	1 h.	2 h.	3 h.
O_2	2275	2616	2447	2313	2199
CO_2	0.79	0.73	0.72	0.79	0.83
Var. O_2 %	—	+ 14,9	+ 7,5	+ 1,6	+ 3,3
Glicemia gr. ‰	0.80	0.82	0.84	0.92	0.90

Azione dell'insulina (10 UU.) *sul consumo energetico e su la glicemia*

	Prima	dopo 1/2 h.	1 h.	2 h.	3 h.
O_2	2473	2333	2539	2595	2576
Q. R.	0.68	0.75	0.73	0.70	0.74
Var. O_2 %	—	+ 5,6	+ 2,6	+ 4,9	+ 4,1
Glicemia gr. ‰	0.84	0.80	0.65	0.76	0.76

D) Ricambio lipidico

Curva lipemica da carico lipidico (50 gr. burro)

	Prima del carico mgr. %	dopo 1 h. mgr. %	dopo 2 h. mgr. %	dopo 3 h. mgr. %	dopo 6 h. mgr. %
Fosfatidi	161	182	821	255	176
Colesterina tot.	232	268	262	256	260
Colesterina libera	79	98	104	128	106
Colesterina combinata	153	159	158	127	153
Esteri colester.	260	267	266	274	257
Grassi neutri	658	637	505	684	714
Lipidi tot.	1158	1186	1157	1282	1255

Lipuria da carico lipidico

Nelle urine eliminate durante le 24 h. successive al carico lipidico furono escreti gr. 19.87 di grassi.

I lipidi urinarii risultarono così ripartiti:

Fosfatidi	gr.	2.64
Colesterina tot.	»	1.14
Colesterina libera	»	0.82
Colesterina combinata	»	0.21
Esteri colester.	»	0.39
Grassi neutri e acidi grassi	»	15.92
Lipidi totali	»	19.87

Curva lipemica da carico proteico (gr. 200 di carne)

	Prima del carico mgr. %	dopo 1 h. mgr. %	dopo 2 h. mgr. %	dopo 3 h. mgr. %	dopo 6 h mgr. %
Fosfatidi	104	163	221	153	149
Colesterina totale	290	274	257	254	242
Colesterina libera	77	61	71	82	71
Colesterina combinata	213	213	186	182	117
Esteri colesterinici	357	357	312	305	287
Grassi neutri	601	515	430	410	432
Lipidi totali	1139	1096	1034	940	939

Curva lipemica a digiuno (dopo iniezione di una fiala di Lipoitrin)

	Prima del carico mgr. %	dopo 1 h. m6r. %	dopo 2 h. mgr. %	dopo 5 h. mgr. %
Fosfatidi	159	225	229	165
Colesterina totale	186	281	363	290
Colesterina libera	56	90	115	101
Colesterina combinata	130	191	248	189
Esteri colesterinici	219	320	416	317
Grassi neutri	691	614	234	316
Lipidi totali	1126	1249	996	899

Lipemia a digiuno sotto l'influenza del trattamento lipoitrinico protratto per 10 giorni (*)

	Prima mgr. %	Dopo 3 giorni mgr. %	dopo 10 giorni mgr. %
Fosfatidi	159	319	258
Colesterina totale	186	114	169
Colesterina libera	56	93	102
Colesterina combinata	130	21	66
Esteri colesterinici	219	36	112
Grassi neutri	691	426	275
Lipidi totali	1126	874	748

Considerazioni critiche.

Il quadro metabolico della liponefrosi. — Le indagini rivolte alla esplorazione dei varii ricambî idrosalino, glicidico, lipidico e protidico e del

(*) Si è iniettata quotidianamente per dieci giorni consecutivi una fiala di *lipoitrin*.

consumo energetico, hanno rivelato una serie di molteplici disordini metabolici, il cui significato merita di essere chiarito. Conviene infatti considerare i rapporti intercorrenti fra tali errori che interessano così diverse attività del ricambio, e tentare di riconoscere il meccanismo primitivo e centrale, che sia capace di muovere una tanto vasta e complessa sfera dismetabolica, e nei confronti del quale gli altri disordini possano dirsi subordinati.

1) Le prove di saggio del ricambio idrosalino hanno messo in evidenza alcuni salienti errori specialmente riferibili alle fasi prerenali dell'economia dell'acqua e del sale: tali sono l'iperidremia, l'ipocloremia globulare, l'esaltata idrofilia dei tessuti, la ritenzione clorosodica per probabile accumulo di sale negli umori interstiziali, la facile e paradossale migrazione di cloruro sodico dai tessuti al sangue nel corso della ipercloremia dopo carico salino intravenoso.

2) I dati già riferiti nei riguardi del quadro glicidico possono venire enunciati nei seguenti termini: ipoglicemia a digiuno; aumentata tolleranza per i carbidrati; ipersensibilità all'insulina; torpidità glicoregolatoria con basse cuspidi glicemiche da carico di glicidi e da adrenalina.

Più netto e durevole aumento della glicemia sotto l'azione del *praephyson*. Il *praephyson* ha innalzata la glicemia basale, ha modificata la curva da carico glicidico, la quale è stata riportata al suo normale decorso, ed ha attenuata l'ipersensibilità all'insulina, rendendo più pronte e vivaci le reazioni iperglicemiche da adrenalina.

3) Anche nei riguardi del quadro lipidico si sono registrati molteplici e profondi disordini: alta iperlipemia a digiuno; alterata formula lipemica con spiccata ipercolesterinemia (specie a carico della colesterina combinata), con forte eccesso di grassi neutri e di acidi grassi, e con netta ipofosfatidemia.

Il carico alimentare lipidico (burro) ha comportato una depressione molto sensibile della lipemia totale, ed ha provocato una evidente correzione della formula lipemica.

Il *lipoitrin* ha fortemente depresso l'alta lipemia, ed è apparso capace di raddrizzare alcune deviate attività intermediarie del ricambio lipidico. Gli errori lipidici non sono risultati in alcun modo aggravati dal carico alimentare di proteine, sia nei riguardi della lipemia totale, sia nei riguardi della proporzionale distribuzione delle varie frazioni lipidiche.

4) I disordini protidici sono stati specialmente espressi dalla alta polipeptidemia, dall'innalzato indice di desaminazione, dalla iperamminoacidemia dopo carico intravenoso di glicocolla. Va altresì ricordata la ipoproteinemia di alto grado con netta inversione del quoziente proteico (lieve aumento relativo della globulinemia con iposerinemia molto pronunciata).

5) Salienti e tipiche — anche se talora di non chiaro significato — sono apparse infine le anomalie rivelatesi nello studio del bilancio energetico. Il pasto proteico ha esercitato un torpido e scarso effetto eccitocatabolico; invece l'azione dinamica da pasto glicidico è risultata paradossalmente intensa e protratta.

In condizioni basali l'alto Q. R. ha consentito di riconoscere una larga utilizzazione dei carbidrati; invece il carico alimentare glicidico è stato seguito da una reazione dissimilatoria abnormemente vivace ed essenzialmente fondata sul paradossale aumento delle combustioni lipidiche (vedi le protratte fasi di depresso Q. R. dopo pasto glicidico).

In conclusione, mentre in condizioni basali le combustioni glicidiche si sono svolte con facile larghezza, in condizioni di emergenza i carbidrati sono stati bruciati in più scarsa misura. Perfino subito dopo il pasto glicidico hanno prevalso — come intensa reazione dissimilatoria — le combustioni lipidiche. Il comportamento del ricambio energetico nel corso delle prove di carico alimentare avrebbe dunque messo in luce nel nostro soggetto liponefrosico la scarsa tendenza sia a bruciare i glicidi alimentari, sia a produrre lipidi a spese del glucosio ingerito. I glicidi alimentari, per la loro maggior parte non combusti nè trasformati in grassi, sono stati tuttavia

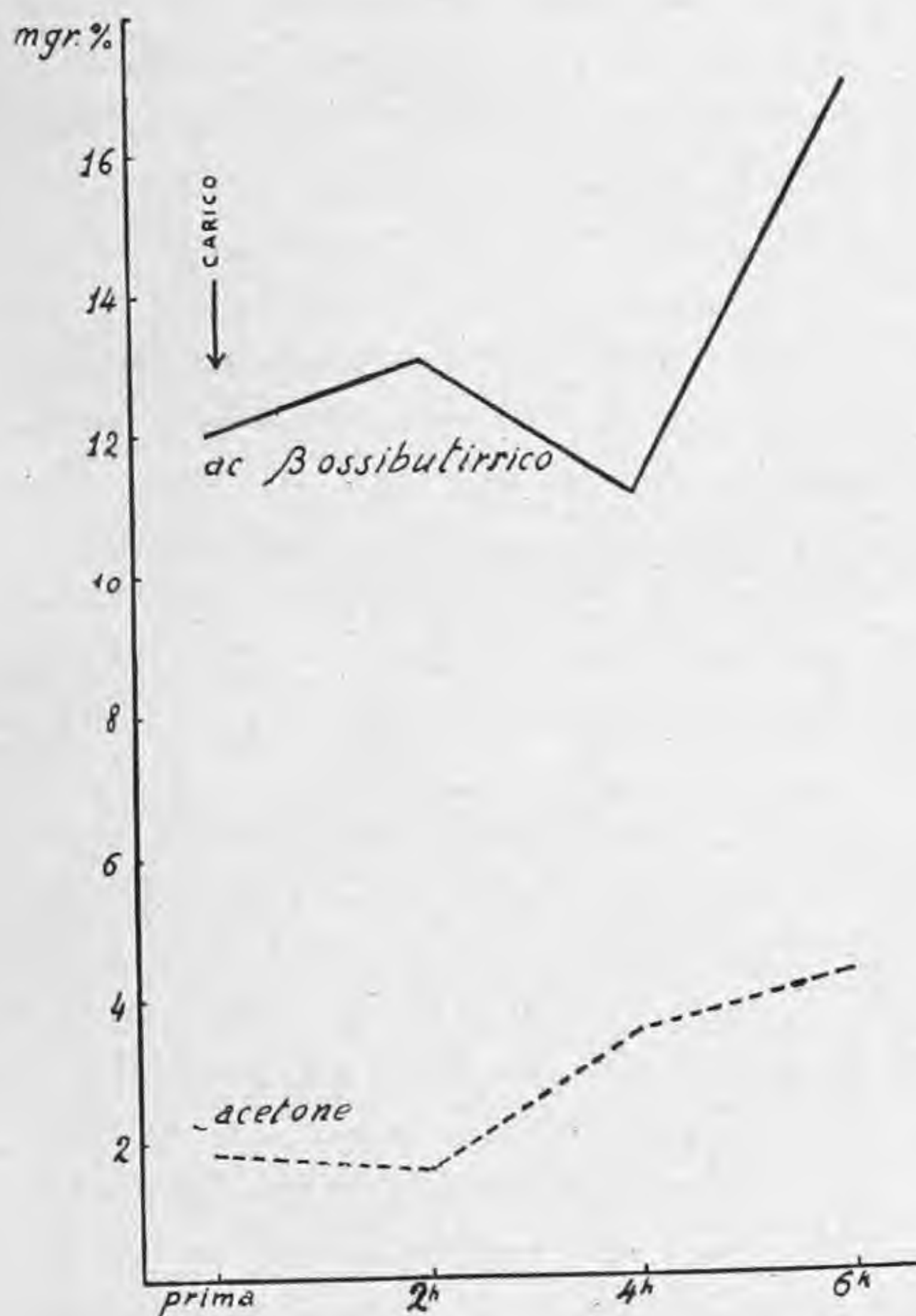
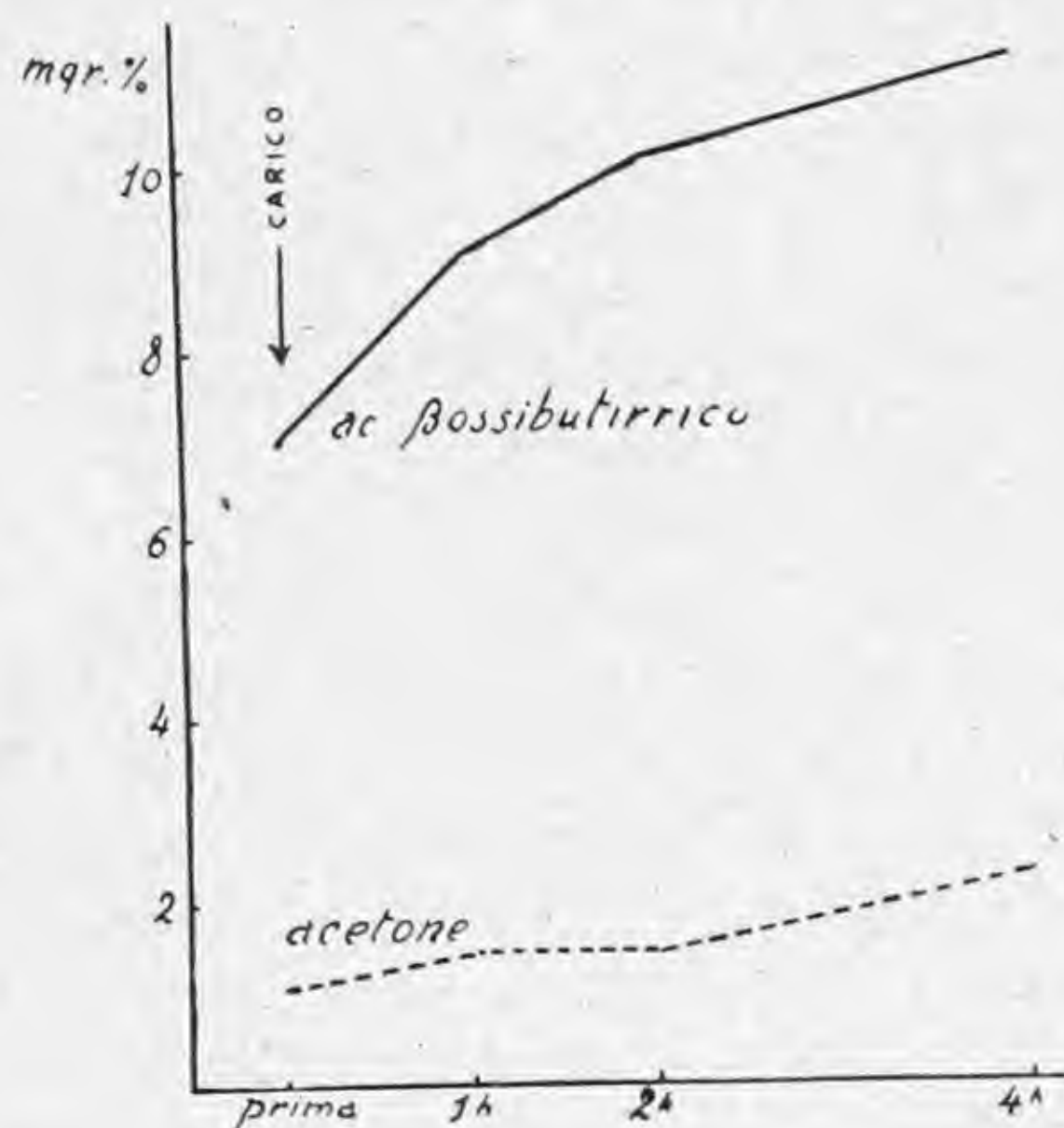



Grafico N. 1.

Grafico N. 2.

prontamente e largamente assunti come glicogene dal fegato e dai tessuti periferici (iperglicogenogenesi); e ciò sembra chiaramente testimoniato dalla piatta e fugace curva di iperglicemia da carico.

Anche l'adrenalina e l'insulina hanno provocato vivaci reazioni dissimilatorie con fasi di depressione del Q. R. per prevalenza di combustioni lipidiche. È ben noto che l'insulina suole di norma innalzare sensibilmente il quoziente respiratorio poichè da un lato promuove una più larga combustione di glucosio, e d'altro lato favorisce la produzione di grasso a spese di carbidrati. Nel nostro infermo invece l'insulina ha fortemente depresso il Q. R. in maniera da doversi riconoscere un'anomala influenza eccito-catabolica in tutto analoga a quella provocata dal carico alimentare glicidico, con netto prevalere delle combustioni lipidiche e con larga iperglicogenogenesi.

Dopo il carico glicidico e sotto l'azione dell'adrenalina e dell'insulina, nel corso delle descritte reazioni dissimilatorie, è parso infine di poter riconoscere la paradossale produzione di glucosio a spese dei grassi.

L'abnorme reazione catabolica essenzialmente fondata sul consumo di lipidi, che è seguita al carico glicidico, era disvelata, come si è detto, dal comportamento del consumo energetico e dalle oscillazioni del quoziente respiratorio.

Ho voluto per altro ottenere una nuova testimonianza di questa singolare reazione al carico alimentare di glicidi; e pertanto nel nostro infermo ed in altre due pazienti liponefrotiche, ho avuto cura che fossero sistematicamente esplorate le attività di chetogenesi (*).

A confronto di quanto si era già dedotto dai dati ottenuti mediante lo studio del ricambio respiratorio si è messo in evidenza un *netto e protratto aumento del livello chetonemico che nei liponefrosici ha sempre tenuto dietro il pasto glicidico e che costituisce una eloquente riprova della anomala risposta di dissimilazione lipidica* (vedi grafici 1° e 2°).

*
* *

Nefrosi lipoidea e diabete lipurico. — Nel complesso di tanto numerosi e varii errori metabolici, i disordini riguardanti il ricambio lipidico sembrano assumere una parte preponderante nella fisiopatogenesi di una sindrome che tuttora va col nome di « nefrosi lipoidea » o di « liponefrosi ». Come si è sopra ricordato, con tali denominazioni si sarebbe inteso di riconoscere il fondamento e l'essenza del quadro morboso nelle gravi e diffuse lesioni di degenerazione o d'infiltrazione lipoidea dimostrabili a carico del parenchima renale.

Ma una tale concezione puramente anatomica e localistica non vale a spiegare così complessi ed intricati disordini funzionali, che difficilmente potrebbero concepirsi solo subordinati ad una primitiva lesione del rene. Bisogna dire che alla concezione patogenetica puramente renale si è fermato chi non ha sufficientemente approfondite le moderne ricerche metaboliche e si è limitato a rilevare la colesterinemia e la ipercolesterinemia dei liponefrosici. In tal modo sono ignorate la ipoglicemia, la iperlipidemia implicante l'aumento globale delle varie frazioni lipidiche, la iperamminoacidemia da insufficienti attività aminopessiche e desaminanti, il basso metabolismo basale segnalato specialmente nelle osservazioni pediatriche.

Conviene riaffermare dunque, anche in base ai rilievi fatti in questa osservazione, che il termine « nefrosi » vale solo a dare un'illusoria base anatomica ed un'erronea limitazione localistica ad un processo dismetabolico per sua natura generale, e perciò non confinabile nei limiti di una nefropatia. D'altro lato, pur nell'erronea valutazione dell'alta lipidemia, della lipoiduria, della deposizione di lipidi in seno all'epitelio renale, con la denominazione « nefrosi lipoidea » è già posta in chiara evidenza la particolare importanza che — per un verso o per l'altro — in questo quadro morboso spetta ai lipidi. Ecco perchè, quando finalmente si è vista l'opportunità di sostituire al concetto di « nefrosi » quello ben più vasto e più proprio di

(*) Il dott. Merlo, che per mio consiglio ha sistematicamente ricercato il comportamento dei corpi chetonici nella liponefrosi, riferirà i risultati di tali indagini in una nota di prossima pubblicazione.

« diatesi » si è parlato di « *diatesi colesterinica* » e meglio ancora di « *diatesi lipoidea* ».

Anche nella presente osservazione, come già nella precedente descritta da Galdi e Cassano, gli errori metabolici a carico del ricambio lipidico appaiono i più salienti, e tali veramente da meritare di essere assunti come l'espressione essenziale del quadro morboso. Anche qui si incontra un quadro dismetabolico caratterizzato da *iperlipemia* e da *lipuria* le quali, come nell'altra osservazione testè ricordata, consentono di stabilire un suggestivo raffronto fra questa sindrome iperlipemica e lipurica e la sindrome iperglicemica e glicosurica rappresentata dal diabete mellito. Cosicchè ritroviamo ancora ogni fondato motivo per ritenere giustificata la denominazione di « *diabete lipurico* »: con questa appaiono chiaramente enunciati il carattere generale e la essenza dismetabolica della sindrome morbosa. Nella stessa formula è implicito anche il riconoscimento del fondamentale valore che nel quadro morboso spetta alla iperlipemia, la quale — come l'iperglicemia nel diabete mellito — è qui l'indice degli errori vertenti essenzialmente sulle fasi intermedie del ricambio. Con ciò si vuole specialmente intendere che nel diabete lipurico la lipuria sembra seguire alla iperlipemia, come nel diabete mellito la glicosuria alla iperglicemia.

* * *

Iperlipemia e lipuria nel diabete lipurico. — Il forte aumento delle frazioni « acidi grassi e grassi neutri », la cospicua ipercolesterinemia (specie con prevalente eccesso di colesterina combinata) caratterizzano con un ben determinato quadro i disordini che nel diabete lipurico si registrano a carico delle fasi intermedie nel ricambio lipidico. Tali disordini possono specialmente venire riconosciuti in una insufficiente acidolisi, in qualche modo corretta da una larga esterificazione compensatoria. D'altra parte una netta ipofosfatidemia si contrappone all'eccesso in grassi neutri, e rivelerebbe la difficoltà con cui si realizza la sintesi della complessa molecola fosfolipidica. I fosfolipidi infatti sono di più difficile elaborazione, ma d'altro lato rappresentano il materiale lipidico più facilmente combustibile. Pertanto le combustioni incomplete potrebbero anche essere in rapporto con la insufficiente produzione di fosfatidi e con le deviate attività di degradazione in prevalenza svolgentisi a carico dei grassi neutri, che, come s'è visto, risultano appunto aumentati.

Nella presente osservazione le depressioni dei valori iperlipemici hanno di regola coinciso con quadri di migliorata formula frazionale, caratterizzati specialmente da ridotto tenore di acidi grassi e grassi neutri. Intanto una più alta quota di colesterina combinata stava ad esprimere l'ulteriore potenziamento della esterificazione, che si erige — come s'è detto — a meccanismo correttivo dell'acidolisi insufficiente.

D'altro lato tutte le volte che la iperlipemia è apparsa contenuta entro limiti più modesti, si è visto anche parallelamente elevarsi la fosfatidemia, come per una migliorata sintesi fosfolipidica. Si è colta dunque una stretta interdipendenza fra le variazioni della iperlipemia totale e le variazioni della formula frazionale. Ciò esprimerebbe l'unitario significato di disordini riguardanti le lipemie totali e frazionali, tutti fra di loro coerenti e tutti allo

stesso modo indici di un più profondo fattore di squilibrio nella liporegolazione.

Quando tale fattore di squilibrio liporegolatorio si accentui, porterebbe ad una più alta iperlipemia, con più cospicuo accumulo nel sangue di acidi grassi e grassi neutri, e con ulteriore relativa diminuzione dei fosfatidi. Quando invece lo squilibrio liporegolatorio si attenui, ciò comporterebbe una depressione della lipemia totale con una parallela discesa degli acidi grassi e dei grassi neutri e con un più alto tenore in fosfatidi.

*
* *

La soglia renale nel determinismo della lipuria. - Il rene e i disordini lipidici. - Nefrosi pura e nefrosi mista. — Anche nella presente osservazione è mancato un costante ed obbligato rapporto fra l'iperlipemia e la lipuria.

Pertanto le oscillazioni del livello lipemico e la variabile entità della lipuria consente anche in questo caso di prospettare il possibile concorso di una mobile soglia renale per i lipidi (Galdi e Cassano). È lecito infatti affacciare l'ipotesi che un fattore renale entri in gioco nel determinismo delle oscillazioni lipuriche, le quali appaiono spesso chiaramente indipendenti dal comportamento del livello di lipemia totale e dalla formula di lipemia frazionale.

Pure lungi dall'essere un fenomeno puramente renale, la glicosuria diabetica (legata com'è all'iperglicemia ed ai disordini primitivi del ricambio glicidico) è tuttavia influenzata in misura decisiva da fattori nervosi ed umorali regolanti l'atteggiamento del filtro renale per il glucosio. Allo stesso modo, forse, i fattori localistici debbono riconoscersi operanti nella genesi della lipuria, la quale è pur sempre l'espressione terminale dell'iperlipemia e di quei molteplici disordini nel metabolismo intermedio dei lipidi, che sono alla base della stessa iperlipemia.

Tali rilievi, con le considerazioni che ne derivano, valgono ancora a convalidare le analogie già colte nel raffronto fra le sindromi « iperlipemica-lipurica » e « iperglicemia-glicosurica ». Ed ove si prosegua approfondendo tale solco di considerazioni, sarà forse dato di porre in una più chiara luce la posizione che al rene spetta nella gerarchia dei fattori patogenetici di questa oscura sindrome morbosa.

Com'è noto, nel corso di angine, di processi suppurativi, di infezioni generali comportanti screzii nefritici anche lievissimi, l'istituirsi della lesione renale si accompagna talora al manifestarsi di una esaltata permeabilità renale rispetto al glucosio. Trattasi di una transitoria glicosuria normoglicemica, la cui genesi viene essenzialmente riferita ad un erroneo atteggiamento della soglia renale, la quale risulta depressa. Vien fatto di chiedersi se per analogia non si possa concepire la possibilità che lievi processi nefritici siano capaci di determinare a livello dell'emuntorio renale un errore locale nei riguardi dell'economia lipidica. Il rene sarebbe reso morbosamente infiltrabile dai lipidi che in gran copia si depositerebbero in seno agli stessi elementi epiteliali costitutivi del parenchima renale (nefrosi lipoidea da infiltrazione); e d'altro lato si istituirebbe nei riguardi dei lipidi una morbosa permeabilità del filtro renale, che in altre condizioni, a rene anatomicamente integro, non si lascerebbe forzare anche da cospicue iperlipemie.

Fra le oligurie cosidette abituali o essenziali da me stesso illustrate in questi ultimi anni figura un'osservazione clinica che si riferisce ad una fanciulla di 18 anni presentante edemi, oligoidruria di alto grado, con fasi ipercloruriche. L'assenza di albuminuria, di cilindruria, di lipuria o lipoiduria, di ritenzione azotata, i conservati poteri renali di concentrazione e di diluizione, la normale capacità di eliminare l'urea e le sostanze coloranti al cimento dei comuni saggi di esplorazione funzionale rappresentavano altrettante concordi prove della assoluta integrità del rene, il quale del resto risultò indenne anche all'indagine istologica (Prof. Monasterio). Pertanto i riscontrati disordini idrosalini furono da me riferiti ad un autonomo sconcerto dei meccanismi neuroendocrini di idroregolazione. Nella stessa inferma, però, si mettevano in evidenza un'alta iperlipemia ed una formula lipemica caratterizzata da profondo squilibrio nella distribuzione delle diverse frazioni lipidiche. Una tale sindrome di « oligoidruria con iperlipemia », mi parve ravvicinabile al quadro del « diabete lipurico » come era stato concepito e tratteggiato da Galdi e da me. Infatti in tale osservazione, pur mancando la lipuria e le lesioni nefrosiche, si dimostravano di già in atto quelle che erano state definite come le premesse e le basi fisiopatogenetiche della cosidetta nefroliposi, e ciò l'*iperlipemia* e l'*oligoidruria*. In questo quadro morboso fu riconosciuto dunque l'essenziale nucleo del diabete lipurico: vi si incontrava infatti l'iperlipemia senza lipuria, allo stesso modo come nel campo dei disordini glicidici ci si può imbattere in iperglicemie anche cospicue, che siano disgiunte da glicosuria. Se ne potrebbe trarre la conclusione che la lipuria rappresenti solo un momento secondario e non necessario nella evoluzione della sindrome morbosa. La lipuria può infatti prodursi tardivamente e può anche mancare, proprio come tardivamente insorgerebbero le lesioni nefrosiche esprimenti la secondaria infiltrazione lipoidea del rene: si vedano a tal proposito gli interessanti risultati di tutta una ricca serie di ricerche sperimentali (Guaspari ecc.).

Domandiamoci dunque quali sarebbero le condizioni nelle quali la lipuria e le lesioni liponefrosiche si istituiscono, essendo già predisposta la diatesi lipidica con l'iperlipemia e con gli errori della lipolisi e della liposintesi. A tal riguardo un particolare significato possono assumere alcune sindromi iperlipemiche nelle quali è riprodotto con fedeltà il disordinato quadro lipidico caratterizzante il diabete lipurico, ma in cui manca ogni nota di sofferenza renale (albuminuria, lipuria ecc.). D'altro lato, però, in queste sindromi iperlipemiche senza lipuria si dimostrano in atto gli altri paralleli errori che nel diabete lipurico investono il ricambio glicidico (ipoglicemia, aumentata tolleranza per i glicidi, ipersensibilità all'insulina) ed il ricambio energetico. Trattasi infatti di qualche osservazione clinica — fino ad oggi in realtà molto rara — in cui la sindrome dismetabolica « iperlipemia-ipoglicemia » è già in atto e più o meno pronunciata; manca solo alla loro completezza nosografica la compartecipazione renale (assenza di albuminuria e di lipuria).

Ciò prova intanto che il rene non è un fattore essenziale nella genesi del quadro morboso, e che gli errori del ricambio, lungi dall'essere determinati dalla nefropatia, la precedono e con ogni probabilità la promuovono. È lecita infatti l'ipotesi, che sia precostituita in potenza la diatesi lipidica e che per l'accidentale sopravvenire di lesioni renali anche modeste e fugaci, si polarizzino sul rene quei processi regressivi di nefroliposi, i quali in tanto

sarebbero capaci di così tenace e progressiva evoluzione, in quanto sarebbero dipendenti dalla stessa diatesi lipidica.

Così si istituirebbe la liponefrosi, la quale apparirebbe « mista » quando — come spesso accade — le lesioni renali da infiltrazione lipidica siano mosse e favorite dall'intervento del fattore flogistico« Altra volta invece la liponefrosi appare « pura », e ciò accadrebbe forse quando la sola diatesi lipidica sia bastata a promuovere la diffusa e grave infiltrazione lipoidea del parenchima renale.

Nè si può infine escludere che lo stesso errore generale che affligge la economia lipidica possa elettivamente tradursi in disordini locali del trofismo cellulare a livello del nefrone, con processi che sarebbero allora da considerare vergenti piuttosto verso la degenerazione che verso la infiltrazione. Ed intanto resterebbe ancora impregiudicata la esatta definizione patogenetica di quelle evolute nefrosclerosi che sono state incontrate al tavolo anatomico in soggetti i quali in vita avrebbero presentato il quadro clinico della liponefrosi. Per queste nefrosclerosi Fahr è stato indotto ad ammettere un rene grinzo postnefrosico.

Alla stregua delle qui enunciate interpretazioni patogenetiche le nefrosi « miste » verrebbero strettamente ravvicinate alle nefrosi « pure », mentre d'altra parte le note di sclerosi interstiziale possono talora venire assunte come reazioni secondarie alla primaria regressione del parenchima tubulare.

Del resto già Villa faceva un chiaro cenno a questi ravvicinamenti patogenetici quando concludeva in favore di una « concezione unitaria » delle sindromi liponefrosiche in quanto « ne sia unitario il fattore o la catena di fattori necessarii alla patogenesi di essi, molteplici invece le circostanze provocatrici e frequenti le nefriti acute ». Con le opportune riserve Villa affacciava pertanto l'ipotesi che « alcune nefriti possano volgere così in sindromi miste come in sindromi nefrosiche pure (secondo che il fatto infiammatorio regredisca in parte o *in toto*), solo in quanto esista una determinata condizione a ciò favorevole: la quale a sua volta possa svolgere la propria azione — con effetto in sindrome pura — in conseguenza anche di altre circostanze causali, cioè fuori delle nefriti ».

Tale dunque appare in questa sindrome morbosa la posizione del rene alla luce delle nostre attuali conoscenze, in armonia con le quali sono anche i rilievi fatti per questa osservazione di « diabete lipurico ».

*
* *

Elementi per un tentativo di interpretazione patogenetica. — Gli errori del ricambio lipidico non debbono considerarsi come avulsi da tutto il restante complesso delle sopra riferite anomalie metaboliche. Al contrario, mentre il puro rilievo della iperlipemia, della alterata formula lipemica e della lipuria non consentirebbe alcuna fondata ipotesi patogenetica, la valutazione complessiva di tutti i disordini rilevati può invece fornire qualche maggiore lume o valere a rischiarare zone finora rimaste in ombra. Anche se si debba per ora restare lontani dalla soluzione di così arduo problema è dunque mestieri tentare una interpretazione patogenetica la quale tenga in conto tutte le salienti anomalie metaboliche che caratterizzano il diabete lipurico.

Innanzi tutto vien fatto di rilevare che gli errori lipidici non sono circoscrivibili nel perimetro della iperlipemia con lipuria. Infatti, quando si

analizzino i dati forniti dalla esplorazione del ricambio respiratorio, si constata come le attività intermediarie del metabolismo (seguite specialmente attraverso le variazioni del consumo di O_2 e del Q. R.) rivelino ancora più profondi e remoti squilibrî della liporegolazione. Noi abbiamo dunque buoni motivi per riconoscere una singolare *labilità dell'economia lipidica*: tale labilità ci appare ingranantesi con contemporanei e paralleli disordini nella utilizzazione dei glicidi.

Il quadro energetico in condizioni basali poteva dirsi normale, non si riscontrava neanche la modica depressione del M. B. che suole descriversi nei liponefrosici, e che consente alcuni successi terapeutici legati all'uso della tirossina. Invece, dopo carico *per os* di glucosio e dopo iniezione di insulina, nelle condizioni cioè che comporterebbero una più larga utilizzazione glicidica, si disegnava una paradossale dissimilazione lipidica, e risultavano compromessi quei processi intermedî che collegano il ricambio glicidico al lipidico. Tali erano infatti la produzione di lipidi a spese dei carboidrati che si compiva con particolare lentezza e difficoltà, mentre invece con incongrua facilità si disegnavano, persino dopo carico alimentare di glucosio, le note ancor più paradossali della produzione di glicidi a spese dei grassi. Gli errori lipidici si ingranavano dunque con i disordini glicidici, che assumevano il più spiccato rilievo nelle anomalie riguardanti la combustione dei glicidi: questa era sufficientemente larga in condizioni basali, ma, per altra paradossa reazione, diveniva più limitata proprio dopo apporto alimentare di glucosio.

L'ipoglicemia, l'alta tolleranza per i glicidi, l'ipersensibilità all'insulina si dimostrano dunque fenomeni strettamente collegati a questo fondamentale errore glicidico, ed infatti si ha motivo di riconoscere una più facile e copiosa deposizione di glicidi — sotto forma di glicogene — a livello dei tessuti periferici e del fegato, proprio mentre l'organismo per i suoi bisogni energetici attinge con abnorme larghezza alle combustioni lipidiche.

Sembra lecito affermare che gli errori glicidici, e più generalmente tutte le anomalie denunciate dal comportamento del ricambio respiratorio, non possono assumersi come riflessi secondarii dei disordini lipidici. Ciò dovrebbe pure dirsi per i disordini riguardanti il ricambio protidico e l'economia idro-salina. Si tratterebbe invece di un complesso di disordini metabolici non subordinabili l'uno all'altro, ma fra di loro coordinati e parallelamente tutti procedenti da un centrale fattore di squilibrio troforegolatorio. Infatti a tal proposito debbono chiamarsi in causa i meccanismi neuroendocrini che presiedono alla regolazione delle attività metaboliche. Le formazioni deputate alla liporegolazione risulterebbero elettivamente compromesse, ma d'altro lato anche i meccanismi glicoregolatorii sarebbero gravemente implicati. Come probabile fondamento di questa sindrome morbosa, si sarebbe dunque portati a prospettare una centrale anomalia troforegolatoria.

Trattasi solo di una pura ipotesi da lavoro; ma l'interpretazione patogenetica che viene qui affacciata si ricollega suggestivamente con rilievi ed argomentazioni recenti, le quali concorderebbero nel riportare la liponefrosi a lesioni del complesso diencefalo-ipofisario. Volhard ha reso nota una osservazione di nefrosi lipoidea apparsa in soggetto portatore di un conglomerato tubercolare pontino. Barbaro-Forleo ha illustrato interessanti alterazioni basiocraniche in alcune sue osservazioni di liponefrosi. Si tratta di

processi reattivi sostenuti specialmente da croniche flogosi sinusali, cui terrebbero dietro reazioni flogistiche parasinusali, e che si diffonderebbero alla base cranica ad interessarvi la sella ed il suo contenuto con le formazioni nervose contigue.

E poichè si prospetta una possibile patogenesi diencefalo-ipofisaria, non può non essere ricordata la parte che all'ipofisi spetta nella regolazione dell'equilibrio lipidico per i suoi ormoni influenzanti la lipemia e i processi di metabolizzazione lipidica in seno al fegato (lipoitrin, orofisin). Mi sono proposto di saggiare l'azione del lipoitrin sulla iperlipemia presentata dal nostro infermo, e sono stato colpito dalla intensa depressione lipemica che questo principio preipofisario ha dimostrato di provocare. Infatti la discesa del tasso lipemico che il lipoitrin determina in condizioni fisiologiche è stata nettamente superata dalle modificazioni indotte su la lipemia nel nostro soggetto liponefrosico. D'altro lato nel liponefrosico il lipoitrin ha specialmente determinato un evidente riassetto della formula lipemica, correggendo i disordinati rapporti fra le varie frazioni lipidiche.

Questa particolare sensibilità al lipoitrin per quanto riguarda gli errori lipidici trova riscontro nella netta influenza dal praephyson esercitata nello stesso soggetto sul livello glicemico. Ed infine l'estratto preipofisario ha dimostrato di correggere l'anomala curva aminoacidemica da carico intravenoso di glicocolla. Da tutto questo complesso di concordanti rilievi non si vuol trarre alcuna particolare conclusione; ma certo va sottolineato il fatto che gli errori lipidici e glicidici sono apparsi chiaramente influenzabili dai principî attivi preipofisarii.

Villa aveva prospettata la possibilità di ricavare qualche utile criterio dal raffronto fra la situazione lipemica dei liponefrosici a quella degli obesi o in genere portatori di lesioni diencefalo-ipofisarie. Bisogna dire che la cospicua iperlipemia del diabete lipurico non trova alcun riscontro nel livello lipemico degli obesi e dei magri che suole essere di poco innalzato, o addirittura normale: infatti una così alta iperlipemia sembra finora appannaggio del diabete lipurico. Ma per quanto concerne gli errori intermediarii, si può affermare che gli squilibrî riscontrati nella formula lipemica, e cioè nei rapporti proporzionali fra le singole frazioni, riproducono con fedeltà i disordini già dimostrati negli obesi e nei magri diencefalo-ipofisarii (Galdi e collaboratori).

D'altra parte — e ciò sembrerebbe della maggiore importanza — le anomalie poste in luce nel soggetto liponefrosico dallo studio del ricambio energetico ripetono alcuni disordini rilevati da noi stessi nelle affezioni diencefalo-ipofisarie (paradossa reazione di dissimilazione lipidica da carico glicidico, da insulina, da adrenalina, tendenza ad eccessivo accumulo di glicogeno durante il carico glicidico sotto l'influenza della insulina, torpida sintesi dei lipidi a spese dei carbidrati, tendenza alla paradossa produzione di glicidi a spese dei lipidi). Inoltre l'ipoglicemia basale, l'alta tolleranza per i carbidrati, l'ipersensibilità all'insulina congiunta ad una conservata reazione iperglicemica all'adrenalina, rappresentano gl'indici di un'alterata glicoregolazione che caratterizza specialmente le magrezze morbose da ipopituitarismo anteriore.

Si coglierebbero dunque alcune significative parentele fra la cosidetta sindrome liponefrosica e le sindromi comunemente riferite a sofferenze del

complesso diencefalo-ipofisario. Pertanto i rilievi fatti all'osservazione radiografica, e denuncianti per alcuni casi lesioni sellari e parasellari da reazioni sfenosinusali, collimerebbero con i rilievi che possono derivare dal critico raffronto del quadro metabolico liponefrotico con quello offerto da note sindromi diencefalo-ipofisarie. Ed a questo proposito merita di essere particolarmente menzionata un'osservazione clinica di Villa, nella quale la sindrome liponefrosica si associava ad un tipico quadro di cachessia ipofisaria e a poliuria insipida. Anche per questo caso erano segnalate le note di alterazioni sellari da reazioni di adiacenza.

Pur collegata in tal modo con la patologia diencefalo-ipofisaria, la sindrome iperlipemica-lipurica conserverebbe certo una sua intiera autonomia nosografica, tanto essa è bene delimitabile così sul terreno clinico, come su quello fisiopatologico. Il complesso: « iperlipemia, ipoglicemia, lipuria » costituiscono infatti un quadro morboso caratteristico e definiscono una sindrome, la quale può bene andare col nome di *diabete lipurico*. Ciò potrebbe stare a significare che elettivamente lese siano le formazioni nervose o ghiandolari deputate alla regolazione lipidica, e non solo alla regolazione del livello lipemico, ma forse specialmente all'equilibrio del tenore lipidico delle singole cellule e di tutti i tessuti. I disordini metabolici in questione dovrebbero verisimilmente trovare nel fegato la loro più larga esplicazione. Infatti nel fegato più attivamente si svolgono i processi di liposintesi e di lipolisi; vi si compie la sintesi delle molecole fosfatidiche, e con la maggiore larghezza si attuano i processi di esterificazione che legano gli acidi grassi liberi alla colesterina.

Ancora nell'ambito epatico, per erronei impulsi nervosi od endocrini, si compirebbero tanto la eccessiva polimerizzazione a glicogene del glucosio ingerito, quanto la incongrua dissimilazione lipidica con produzione di glucosio a spese dei lipidi. In altre condizioni morbose, come nel diabete mellito, l'equilibrio glicogene-glicosio viene turbato per il prevalere della mobilizzazione e del consumo di glucosio che possono risultare esaltati nei confronti del risparmio glicogenetico il quale è invece ridotto ed insufficiente. Qui invece lo squilibrio nel rapporto glicogene-glicosio si avrebbe in opposta direzione per l'abnorme prevalere della glicogenogenesi.

In occasione della precedente osservazione di diabete lipurico già si ebbe motivo di tirare in causa il fegato; gli ulteriori rilievi ci consentono ora di aggiungere che gli errori svolgentisi nel fegato potrebbero riconoscere il loro primo movente nei disordinati impulsi troforegolatorî che al fegato deriverebbero da sofferenze del complesso diencefalo-ipofisario.

Il fegato, dunque, avrebbe nella sindrome iperlipemica-lipurica la stessa posizione che gli viene riconosciuta nel diabete mellito. Infatti nel diabete mellito gli errori della glicoregolazione e della glicogenolisi si esplicano precipuamente nel fegato, mentre di certo riconoscono un movente extrapancreatico. Le considerazioni fin qui fatte possono dunque valere anche a giustificare l'ipotesi della patogenesi diencefalo-ipofisaria per il diabete lipurico. Una tale ipotesi sollecita però il controllo di più approfondite ricerche ed il conforto di ulteriori osservazioni specialmente corredate da reperti anatomopatologici che sul terreno della morfologia possano eventualmente confermare quanto finora è stato prospettato alla luce di rilievi clinici e di indagini funzionali.

RIASSUNTO.

È stato studiato sotto molteplici aspetti il quadro metabolico della liponefrosi. I più importanti rilievi possono venire così elencati: 1) iperidremia ed ipercloremia globulare; esaltata idrofilia tissurale; ritenzione clorosodica interstiziale; 2) ipoglicemia; aumentata tolleranza per i carboidrati; torpidità glicoregolatoria; ipersensibilità all'insulina; netta iperglicemia da Praephyson; 3) iperlipemia globale; alterata formula lipemica; depressione della lipemia da carico lipidico; ipersensibilità al Lipoitrin; 4) alta polipeptidemia; innalzato indice di desaminazione; iperaminoacidemia da carico; 5) il bilancio energetico ha rivelato significative anomalie che riguardano il Q. R. e le reazioni dissimilatorie da carico protidico o glicidico. I rilevati disordini del ricambio respiratorio consentirebbero di chiarire in qualche modo il significato dell'iperlipemia e dell'ipoglicemia (paradossali reazioni dissimilatorie lipidiche da carico alimentare di glicidi, con protratte fasi di depresso Q. R.). È prospettata criticamente una concezione patogenetica della liponefrosi, che apparirebbe legata a disordini centrali troforegolatori.

BIBLIOGRAFIA.

Galdi e Cassano. Folia medica, XIV, 1928.
Id. Id. Riforma medica, XLVI, 1930.
Cassano. Minerva medica, XXIII, 1932.
Cassano e Chiti. Rassegna di Fisiopatologia clinica e terapeutica, IX, 1937.
Campanacci. Giornale di Clinica medica, fasc. 8, 1925.
Sega. I problemi della nutrizione, fasc. 2-5, 1925.
Villa. Archivio di Patologia Clinica medica, fasc. 4, 1926.
Fahr. In Henke e Lubarsch, Bd. VI, 1, Berlino, 1925.
Munk. Klin. Woch., 7, 328, 1925.
Munk, Benath e Flockenhaus. Klin. Woch., 18, 863, 1925.
Knauer. Klin. Woch., 21, 987, 1928.
Achard e Bariety. *La lipoidose rénale*. Congresso di Patologia comparata, Atene, 1936.
Volhard. *Die nephrosen*. Congresso di Patologia comparata, Atene, 1936.
Cahahovitch. Acta Pathologica, t. I, f. 1, 1937.
Villa. Rassegna di Fisiopatologia Clinica ecc., IX, 1937.
Barbaro Forleo. Clinica Medica Italiana, 1937.

III.

CLINICA DELLE MALATTIE INFETTIVE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. G. CARONIA.

Le pneumopatie difteriche

Prof. FILIPPO ROCCHI, aiuto e docente.

Le sedi classiche e le sedi rare dell'infezione difterica sono illustrate con la dovuta estensione da ogni trattatista, ma taluni aspetti di essa non trovano che scarsissimo rilievo nella letteratura nota.

Non intendo certamente parlare delle banali bronchiti e bronco-polmoniti che sono così frequenti nel corso di ogni stenosi laringea difterica. Essa sono dovute a germi di sortita, alla comune flora batterica delle vie aeree inferiori esaltata in via secondaria.

La congestione determinata dalla localizzazione del b. di Loeffler, la minore resistenza indotta sui tessuti dalla tossina, la continuità anatomica dell'albero respiratorio, le manovre di intubazione e tracheotomia sono tutti fattori che spiegano bene la frequenza delle bronchiti e broncopolmoniti nel corso dell'infezione difterica; ma queste hanno nettamente il carattere di associazioni morbose, di complicazioni vere e proprie non essendo causate direttamente dal b. di Loeffler.

Pure esiste un gruppo di rare localizzazioni nell'apparato polmonare ad esso dovute, che sono da considerarsi come vere e proprie sequenze morbose dell'infezione difterica, essendo causate dal b. di Loeffler solo od eventualmente associato.

Tra queste localizzazioni, la posizione sistematica delle tracheobronchiti difteriche è tutta speciale.

È noto come sia frequente la diffusione del processo difterico dalla laringe verso il basso, verso la trachea e i bronchi; la difterite tracheobronchiale è evenienza comune e l'espulsione di lunghe pseudomembrane nastriformi o tubolari da parte di difterici ritenuti affetti da esclusiva laringite difterica, fa parte della quotidiana esperienza dei reparti speciali.

Queste tracheobronchiti fibrinose, pseudomembranose, difteriche sono ben distinguibili dalle tracheobronchiti fibrinose sintomatiche ed essenziali, in linea generale per la loro insorgenza acuta, per il decorso ciclico, per la presenza del b. di Loeffler e per le caratteristiche degli stampi tracheobronchiali o bronchiolari: nella difterite essi sono cavi, con un lume che rappresenta quello del bronco, nella bronchite fibrinosa sono pieni.

Tra queste tracheobronchiti difteriche possiamo distinguere con Hart e Mayer due forme, una discendente che rappresenta l'evenienza più comune e che è la risultante della diffusione della difterite per contiguità dalla mu-

cosa della laringe a quella della trachea e dei bronchi ed una primitiva; quest'ultima forma di croup bronchiale, rarissima, fu riconosciuta già da Lenhartz che ne pubblicò due casi. Un altro caso discusso da Beyer, era dovuto a b. difterici avirulenti, ed aveva assunto un decorso nettamente cronico; altri casi ancora vennero descritti da Aviragnet, Weill-Hallè, Marie, Thaon, Darier, Netter, Sergent e Lemaire, Besançon e De Jong.

Ma queste bronchiti pseudomembranose del punto di vista sistematico, non possono logicamente entrare a far parte delle pneumopatie difteriche nel senso stretto della parola in quanto la loro essenza è bronchiale e non polmonare. Senonchè, quando la difterite giunge alle ramificazioni bronchiali più sottili, il lume bronchiale risulta obliterato con due esiti possibili: o la progressione del processo infiammatorio fino agli alveoli, o l'atelectasia.

È un po', « mutatis mutandis » quello che avviene nelle bronchiti capillari, ed è noto per gli studi di Loeschke come l'atelectasia, se mantenuta a lungo possa rappresentare una predisposizione ai processi infiammatori specie se nell'immediata vicinanza esistono germi. La possibilità quindi di noduli broncopneumonici secondari alla bronchite pseudomembranosa difterica è fatto indubbio: i germi potranno essere al solito il pneumococco, il pneumobacillo, lo stafilococco, lo streptococco, ecc., ma in questo caso, la bronco-polmonite non è difterica in senso stretto. Ma è evenienza bene possibile che il germe sia il b. difterico; Foà la ammette e la illustra.

Avremmo quindi una continuità del processo difterico dalla laringe fino agli alveoli. La forma flogistica difterica che ne può derivare, varia logicamente in estensione ed in distribuzione a seconda dei bronchi colpiti ad a seconda dell'entità del loro impegno. È una forma che chiamerei broncopolmonite difterica per continuità.

Essa è forma estremamente rara anche per il fatto che se le bronchiti pseudomembranose difteriche non sono infrequenti, le bronchioliti difteriche sono tutt'altro che numerose e la morte si verifica per intossicazione o per soffocazione prima che si siano potute costituire le condizioni conducenti alla polmonite.

A questa forma appartiene il caso che descriverò in appresso. Un'altra forma anch'essa rarissima e forse discutibile nella sua essenza, è la polmonite difterica primitiva. Di essa esistono in letteratura tre casi soli: il caso di Schmidt che assunse un andamento di polmonite interstiziale cronica e che lasciava scorgere all'esame radiologico numerose aree di addensamento e nel quale 10 anni dopo l'inizio del quadro erano ancora reperibili b. di Loeffler nell'espettorato; il caso di Baerthlein che ebbe un andamento di polmonite lobare. Di questi due casi manca il reperto autoptico essendo sopravvissuti entrambi. Molto più importante è il caso di David, di un bambino di 9 anni che senza precedenti di faringiti o laringiti si ammalò di una polmonite clinicamente crupale. Solo alla seconda cuspide febbrile si trovarono membrane in laringe che vennero in parte espettorate e che si lasciarono seguire al tavolo anatomico fino al parenchima polmonare. La superficie di taglio era grigio-rossa scura, finemente granulosa. Non si trovarono pneumococchi, ma solamente bacilli difterici in cultura pura.

Qualora si potesse escludere completamente il dubbio che prima della polmonite fosse esistita una piccola localizzazione difterica decorsa inosservata, questo caso sarebbe veramente quello di una polmonite primitiva difterica

con bronco-tracheo-laringite secondaria. Nello svolgimento nosologico è esattamente l'inverso della forma che abbiamo precedentemente discussa.

Sulla presenza dei b. di Loeffler nel polmone, la letteratura è molto più vasta. All'autopsia di morti per difterite il bacillo è stato coltivato dal polmone da Frosch, Liedtke e Völker, Tanner-Hewlett, Bulloch, Jacobsthall, Strelitz, Barbier e Richardière, Belfanti, Kulthscher, Sinic, Thaon, Kitscher, Reye, Darier, Cornil; Wright e Mallory, Plange e Schmitz, Clauberg e Plenge e altri.

La presenza di questi germi nel tessuto polmonare trova la sua spiegazione in due possibili causali. È ovvio pensare alla inalazione dei bacilli di Loeffler. Le correnti aree discendenti, specie se rese più violente dalla stenosi laringea, debbono necessariamente trasportare verso il basso, verso gli alveoli, goccioline di muco e i bacilli che trovano lungo il loro passaggio.

Questa inalazione di materiale difterico deve essere evidentemente continua per tutta la durata della malattia. In questa stessa causale rientra la inalazione di piccoli e grossi frammenti di pseudo-membrane tanto più facili ad essere inalati, quanto maggiori sono state le manovre di intubazione; ma l'inalazione di frammenti di queste avviene anche al momento della lisi, della frammentazione e del distacco delle membrane.

Di fronte a questa innegabile diffusione dei bacilli nell'apparato polmonare, sta la altrettanto innegabile rarità delle broncopolmoniti e delle polmoniti difteriche vere; si potrebbe credere ad una più grande importanza del bacillo difterico per la insorgenza della polmonite data la grande frequenza con cui esso si ritrova nel polmone, ma ciò in realtà non è, (Lauche) in quanto è molto più facile trovare nel parenchina non infiammato il bacillo difterico puro od associato ad altri germi. di quello che non sia il trovarlo nel polmone infiammato. Reye in 67 cadaveri trovò ben 56 volte il bacillo difterico negli strisci del lobo inferiore, ma 6 volte sole lo trovò in cultura pura, 27 volte (48,2 %) associato con streptococchi. Prudden e Northrup lo trovarono con streptococchi, Bernheim, Funk, Mosny, Babes, Queisser con stafilococchi. Struck e Reye con peumococchi, Belfanti con bacilli dell'influenza e di Friedländer, Kühnau con il proteo e con micrococchi, ecc..

I reperti di Reye furono quasi tutti in polmoni senza alterazioni pneumoniche. Ma praticamente, è difficile sapere nel caso di queste quale dei due germi sia stato il primo ed abbia avuto più importanza nella determinazione del processo pneumonico. Lo stesso A. ha trovato ripetutamente il bacillo di Loeffler nelle broncopolmoniti dei difterici a decorso emorragico.

Ma oltre che per via inalatoria col muco o con i frammenti delle pseudo membrane, il bacillo può arrivare al polmone in qualche caso per via ematogena. È noto come nelle difteriti necrotiche si possa avere una immissione in circolo dei bacilli difterici con una vera e propria sepsi difterica; l'A. lo ha isolato dal sangue tre volte. È ovvio pensare ad una loro localizzazione viscerale ed a un insediamento nel polmone.

Comunque il bacillo difterico in questa sede ha poco valore flogogeno.

Ma quando il bacillo difterico di per sè o come crede Lauche con la concorrenza di qualche altro fattore flogogeno più o meno specifico, determina una flogosi polmonare, questa assume in genere un carattere fibrinoso che trova la sua spiegazione nella essenza cruposa delle flogosi difteriche. Anche Ribbert trovò polmoniti lobari nella difterite. Negli alveoli pieni di fibrina

tra cellule di sfaldamento, si trovano in cultura pura i bacilli, (Hoesslin) che possono venire espettorati anche per molto tempo: Petruschky trovò il bacillo difterico nell'espettorato di un caso per circa un mese e in un altro per più anni.

Huguenin trovò anche alterazioni infartosimili e in esse Boasson trovò numerose emorragie con fatti di distruzione centrale. Kutcher vide numerosi focolai sparsi, miliariformi.

Dürk ed Hecht videro in qualche caso di difterite una broncopolmonite gigantocellulare. Questa specie di broncopolmonite che si credeva specifica del morbillo, ha perduto questo carattere di specificità essendo stata trovata anche nella pertosse, nella grippe (Bossert).

La presenza delle cellule giganti venne interpretata come da corpo estraneo e più precisamente nel caso della difterite per la presenza dei frammenti inalati di pseudomembrane.

A conferma di ciò, Dürk ottenne sperimentalmente polmoniti gigantocellulari soffiando nei polmoni di conigli polveri inerti e poi brodoculture di pneumococchi. Hecht ugualmente le ottenne usando un essudato albuminoso denso proveniente da un ascesso cutaneo artificialmente provocato e liquidi irritanti come nitrato di argento e solfato di rame.

Non manca nemmeno la dimostrazione sperimentale del valore patogeno del bacillo di Loeffler nel polmone: Flexner e Anderson poterono con esso causare polmoniti nei conigli.

Circa l'aspetto ed il decorso clinico di queste broncopolmoniti difteriche pure, non è possibile di dare attraverso la letteratura dati importanti e sicuri. La scarsa esperienza che si ha in merito non permette di definirne il quadro. Sta di fatto che esse sono a decorso notevolmente protratto, non hanno carattere rapidamente diffusivo ma rappresentando una aumentata superficie di tessuti malati aggravano notevolmente la prognosi anche per la maggiorata violenza dell'intossicazione difterica. In genere l'espettorato è scarso, ma quando nel determinismo della flogosi polmonare entra in via o primitiva o secondaria anche qualche altro germe della flora patogena banale, esiste un notevole espettorato nel quale potranno ritrovarsi tanto questi germi quanto il bacillo difterico.

È occorso alla nostra osservazione uno di questi casi che ritengo di notevole interesse.

Si trattava di una ragazza, D. C. G., di anni 17, senza nessun precedente morboso nè famigliare, nè personale. In pieno benessere, 8 giorni prima del suo ingresso in Clinica avvertì lieve dolore alla gola, il giorno successivo comparve febbre modica ed aumentò la sofferenza alla gola. In terza giornata venne notata la presenza di un essudato biancastro in faringe e sulle tonsille. In sesta giornata la p. divenne afona e comparve una notevole difficoltà di respiro che si andò rapidamente aggravando.

Al momento dell'ingresso la p. si presentava in condizioni generali molto gravi, in decubito semiortopnoico ed ortopnoico obbligato. Era cianotica e presentava una dispnea inspiratoria accentuatissima con notevole difficoltà e cornage. Temperatura 39°, polso 120 ritmico, molle. Le fauci, le tonsille, il faringe erano completamente rivestite da spesse pseudo membrane bianco splendenti che all'esame laringoscopico si dimostravano prolungarsi verso ed oltre la laringe.

Notevole edema delle parti molli, tumefazione dei gangli linfatici, del collo e delle regioni sottomascellari.

All'esame obbiettivo del torace, si notavano tutti i segni funzionali di una gravissima difficoltà inspiratoria. Nulla di notevole a carico degli altri apparati ed organi.

L'esame batterioscopico e culturale del materiale preleva'o in faringe dava il reperto di numerosissimi bacilli difterici del tipo lungo.

Venne iniziato in ottava giornata il trattamento serico adeguato alla gravità del caso, oltre al soccorso dei comuni analettici. Le condizioni della p. si andarono progressivamente aggravando e malgrado la permanenza in camera di vapore e la somministrazione di antispasmodici, in nona giornata, venne intubata d'urgenza con tubo n. 15 metallico per grave sindrome asfittica. Dalla intubazione, che d'altra parte era avvenuta senza particolari difficoltà la p. non ebbe alcun giovamento, anzi, dopo l'intubazione, le condizioni di cianosi e di dispnea si accentuarono, tanto che si dovette procedere alla estubazione quasi immediata: dopo di questa, la p. con uno sforzo di tosse emise una pseudomembrana tubolare lunga circa 7 cm., ripetente lo stampo della trachea.

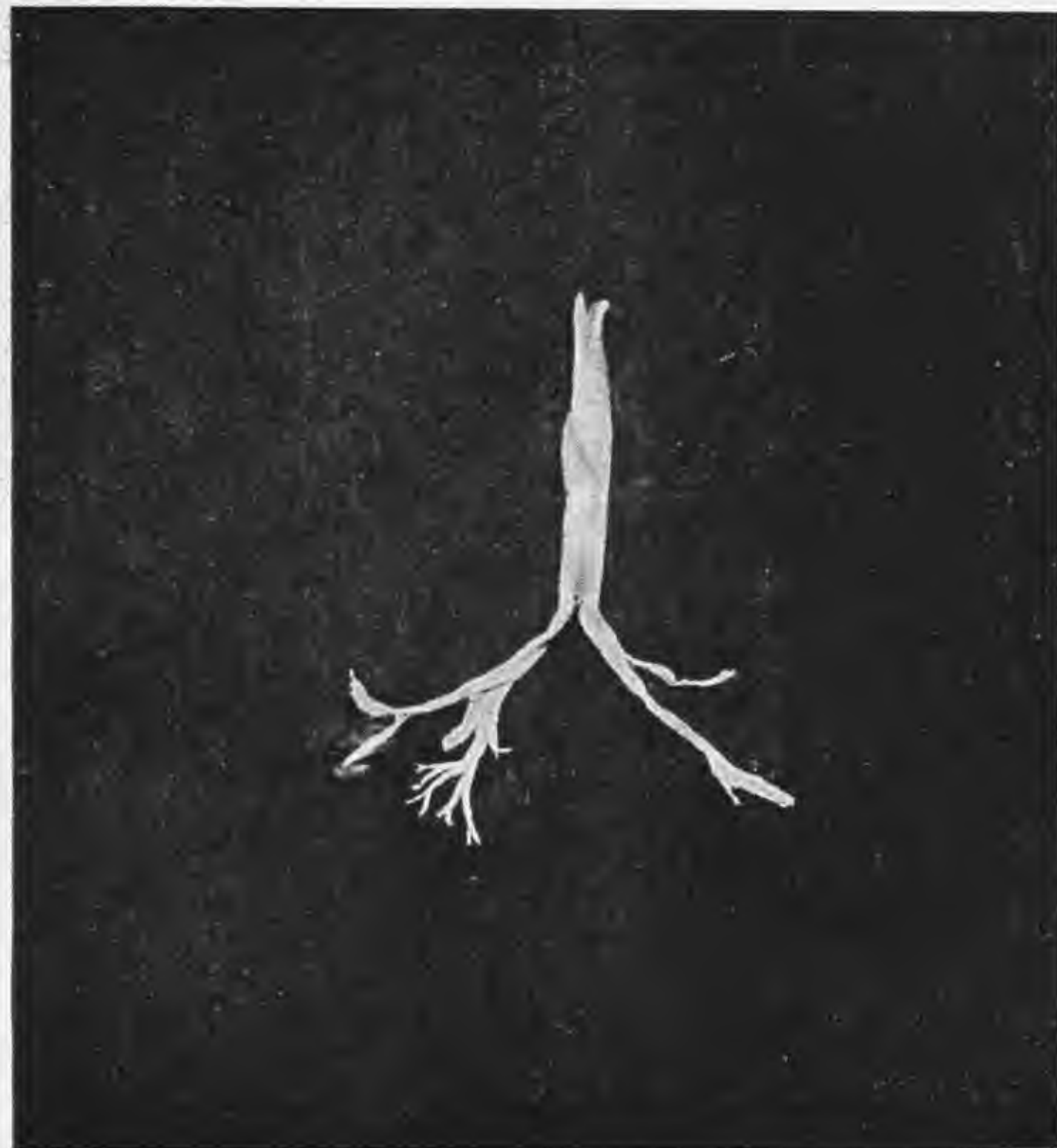



Fig. 1.

Dopo questo episodio, netto miglioramento delle condizioni respiratorie e di quelle generali.

Il miglioramento si dimostrò transitorio: dopo poche ore comparve rigurgito nasale per paralisi del velo pendolo e nuovamente la p. presentò forte dispnea inspiratoria che progressivamente aumentò di gravità. In 10ª giornata la p. presentava in corrispondenza della regione sotto spinosa di destra e verso la base del polmone, notevole ipofonesi alla quale corrispondeva un respiro tubarico rude con scarsissimi rantoli a grosse bolle. Praticato un esame radiologico, si scorgeva in corrispondenza della medietà del campo polmonare D. una grossa ombra a forma di ventaglio partente dall'ilo e dirigentesi verso l'esterno e l'alto. Tale ombra a margini molto netti, di intensità presso a poco uniforme, sfumava abbastanza rapidamente alla sua base nel parenchima circostante di apparenza normale. Sul resto dell'ambito si notava un notevole aumento dell'intensità della trama broncovascolare specie alle basi (vedi fig. 2). Alla sera della decima giornata la p. ha di nuovo una crisi asfittica gravissima che richiede l'intubazione: dopo di essa aggravamento delle condizioni respiratorie ed estubazione immediata; dopo di questa la p. espettora un grosso stampo pseudo-membranoso che ripete la forma della laringe, della trachea, dei due bronchi e di numerosi bronchi e broncheoli minori d'ambedue i lati (vedi fig. 1). Miglioramento notevole delle condizioni respiratorie. Il giorno seguente la p. viene nuovamente intubata e riestubata ed espelle frammenti staccati di pseudomembrane più o meno grandi. Nei giorni successivi durante i quali venne continuata intensivamente la terapia antitossica e quella analettica ordinaria andò len-

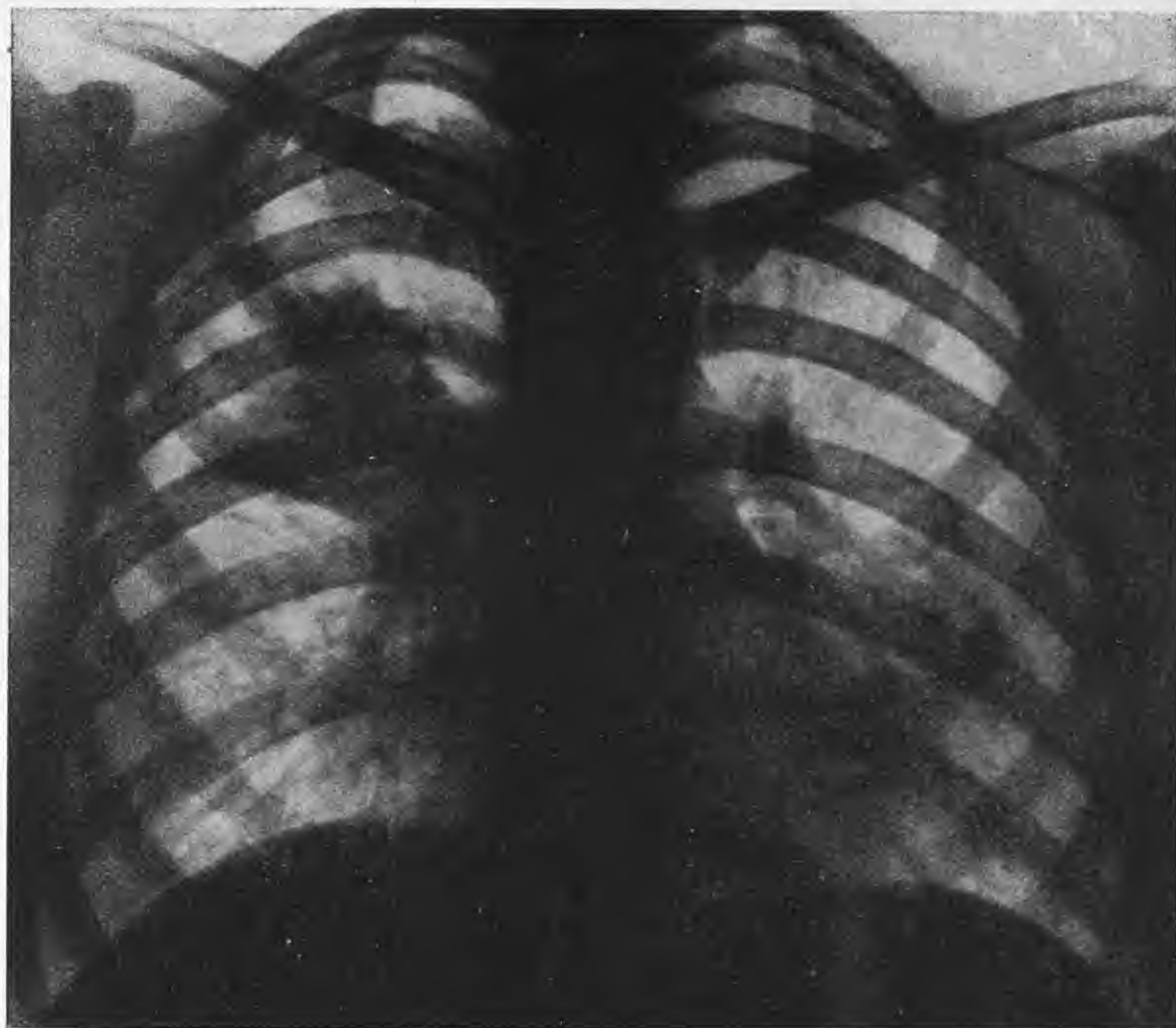



FIG. 2. — X giornata.

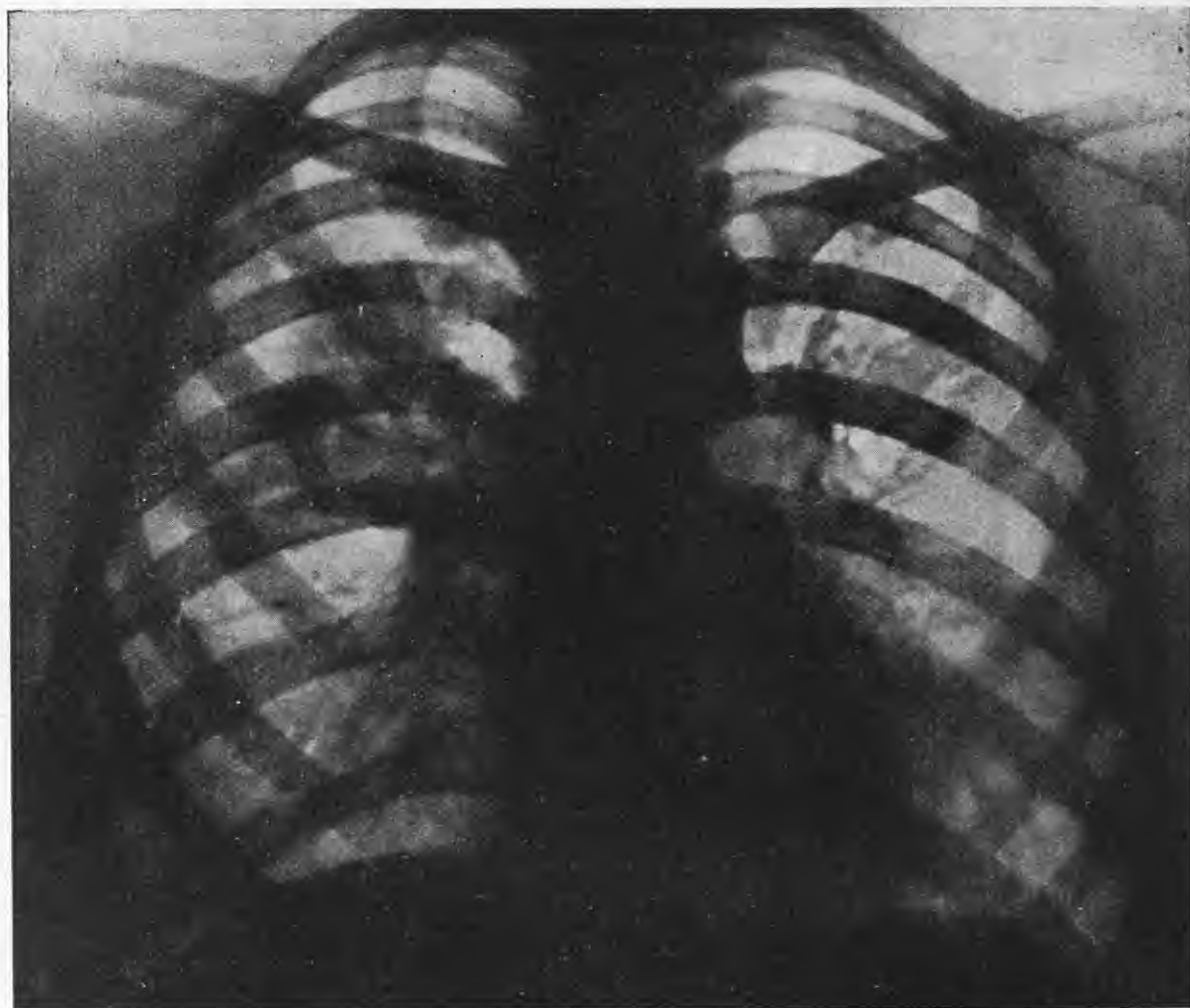



Fig. 3. — XX giornata.

tamente migliorando, i fenomeni funzionali della stenosi laringea si andarono lentamente attenuando pur continuando ad espettorare frammenti di membrane e pur presentando all'esame laringoscopico chiazze di tipico essudato fino ad oltre la ventottesima giornata di malattia!

A questo miglioramento generale e locale non corrispose in eguale maniera un miglioramento dei sintomi osservati a carico del polmone destro: clinicamente, infatti l'ottusità, il respiro tubarico e il reperto dei rantoli sempre scarsissimi, a grosse bolle, persistette immutato per oltre dieci giorni, fino alla ventesima giornata. In detta giornata

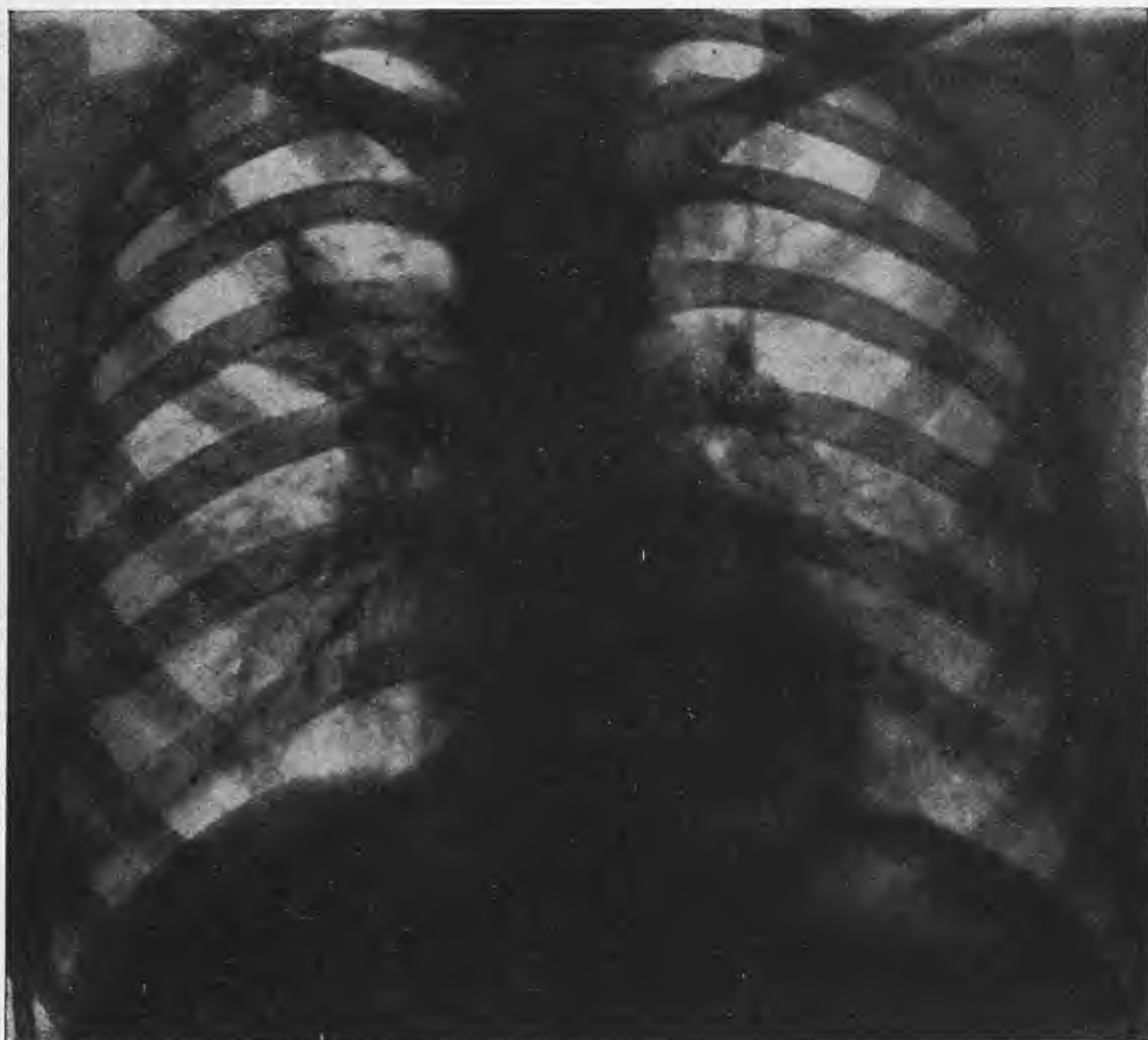



Fig. 4. — XXX giornata.

un successivo esame radiologico dimostrò un reperto simile al primo con la differenza che l'intensità dell'ombra precedentemente osservata era diminuita e nella sua compagine apparivano aree più o meno trasparenti; anche l'intensità dell'ombra notata alla base del polmone D. ora minore (vedi fig. 3).

La p. che nel frattempo soffriva per la paralisi del velopendolo e per altre paralisi periferiche specie a carico degli arti inferiori, aveva tosse con scarsissimo espettorato biancastro nel quale erano reperibili come abbiamo detto, frammenti di pseudo membrane con numerosissimi bacilli difterici. Non avemmo mai occasione di notare la presenza di pneumomocchi. Altri due successivi esami radiologici praticati in trentesima ed in quarantacinquesima giornata dimostrarono l'involuzione lenta ma graduale del focolaio di flogosi polmonare precedentemente descritto (vedi figg. 4 e 5).

I sintomi clinici si andarono di pari passi attenuando finchè fu possibile di dimettere la p. in sessantesima giornata completamente guarita, con l'unico postumo di una sinechia delle corde vocali.

Si tratta evidentemente di un caso di difterite faringo-laringo-tracheobronchiale, di eccezionale gravità e durata. Quando si pensi che la p. ha con-

tinuato ad espettorare pseudomembrane fino ad oltre la ventottesima giornata di malattia, ci si potrà render conto dell'evoluzione dei fenomeni presentati.

Osservando lo stampo tracheo-bronchiale si noterà come appunto a destra, le pseudomembrane avevano guadagnato numerose biforcazioni dell'albero bronchiale fino a quelle più sottili. Ed è intuitivo come questo stampo non rappresenti tutta la continuità del processo differico in quanto è

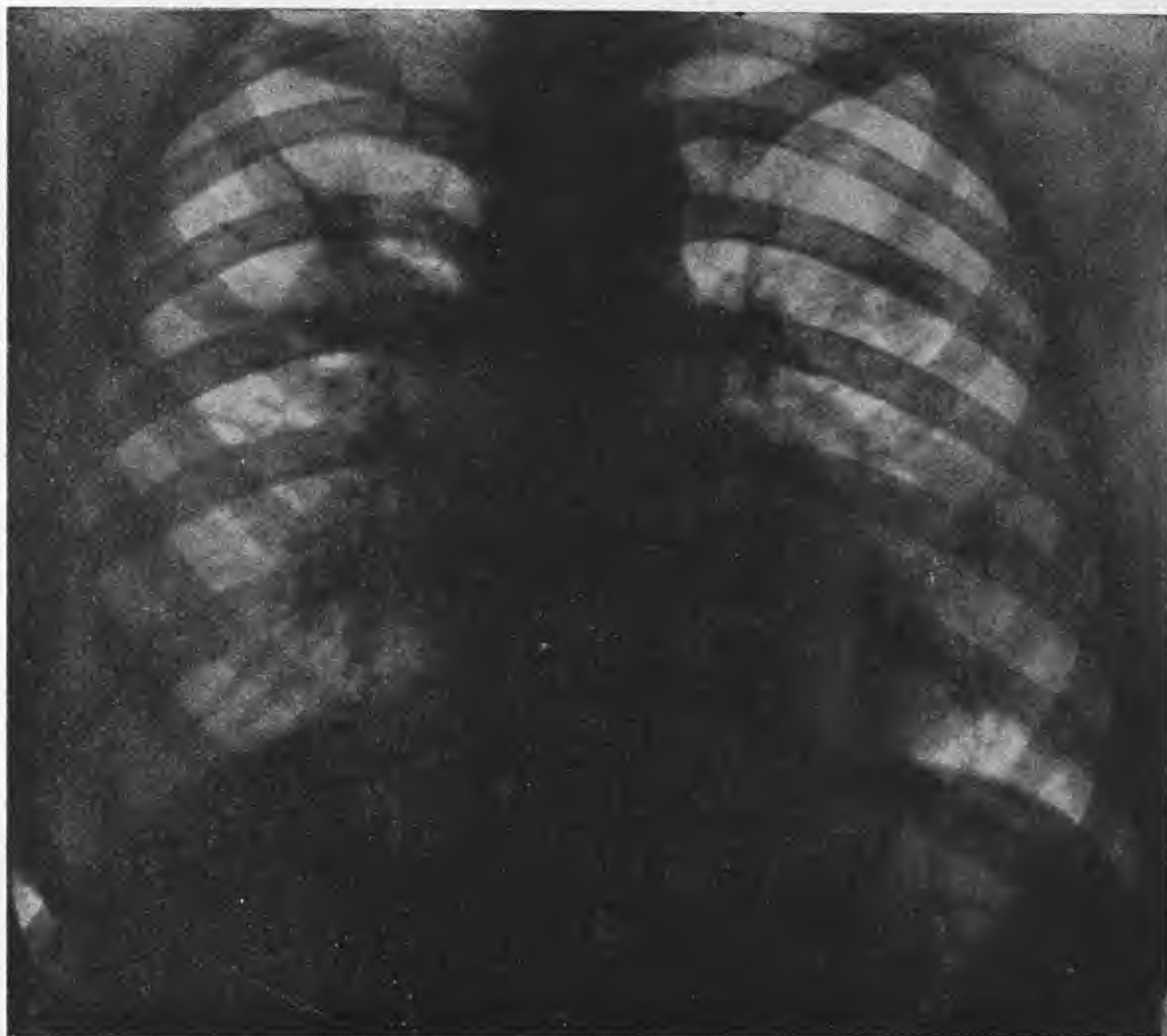



Fig. 5.ª — XLI giornata.

logico supporre che la difterite ed il suo essudato abbia guadagnato anche le ramificazioni più sottili ostruendone completamente il lume. Quando con l'espulsione degli stampi tracheobronchiali veniva a cessare il grosso ostacolo alla respirazione, sì che la p. ne risentiva un immediato sollievo, non venivano espulse anche quelle pseudomembrane che occludevano i minimi bronchioli particolarmente là dove il processo aveva avuto la massima estensione, ossia verso i bronchi di destra.

In corrispondenza quindi del lobo medio del polmone destro venne evidentemente a costituirsi una vasta zona di atelectasia alla quale ha fatto seguito un processo pneumonico: di esso esiste la documentata evoluzione nell'esame clinico e negli esami radiologici successivamente ripetuti. Nè è possibile ritenere che questo processo polmonare altro non sia stato che una delle solite complicazioni di natura banale. L'evoluzione, la modesta febbre presentata per soli 5 giorni dall'inizio della malattia, la scarsa leucocitosi, il

reperto obbiettivo, l'aspetto radiologico, la presenza dei bacilli difterici nell'espettorato e l'assenza di pneumococchi, sono tutti dati che confermano la netta origine difterica del focolaio di addensamento pneumonico presentato dalla p.

Si tratta evidentemente di un caso di polmonite difterica per continuità.

Questo caso si va ad aggiungere allo scarso gruppo delle osservazioni analoghe note, ed è particolarmente interessante per l'ordine di successione dei singoli fenomeni che documentano inoppugnabilmente la patogenesi di questa forma di polmonite difterica: il processo essudativo, iniziatosi sulle fauci è disceso alla laringe, alla trachea, ai bronchi massimi fino ai bronchi più piccoli e quindi fino agli alveoli.

*
* *

Ricapitolando, io ritengo che le pneumopatie difteriche vere possono raggrupparsi nella seguente classificazione:

1) *Broncopolmonite difterica discendente per continuità.*

È questa la forma che si verifica quando il processo essudativo guadagna le ultime terminazioni dell'albero bronchiale occludendole e favorendo, con l'atelectasia, la partecipazione degli alveoli alla infiammazione che può essere difterica pura come pure difterica associata ad altri germi banali. Può assumere la forma pseudolobare.

2) *Broncopolmonite difterica per aspirazione.*

È questa la forma che si verifica a seguito della aspirazione nei broncheoli o negli alveoli dei bacilli di Loeffler e di frammenti di essudato fibrinoso carichi di germi. Si tratta quindi di piccoli focolai broncopneumonici sparsi non aventi relazione anatomica alcuna fra di loro. Possono tuttavia confluire se molto numerosi.

3) *Broncopolmonite difterica embolica.*

È questa la forma che si può verificare nei rari casi di setticemia difterica secondarii a forme gravi, ulceronecrotiche. I bacilli, come possono dare localizzazioni viscerali altrove, possono localizzarsi nel parenchima polmonare e dare focolai infiammatori pneumonici.

È chiaro che la sintomatologia clinica di queste tre forme se ha alcuni sintomi in comune, pure riveste caratteri diversi dipendenti dalla loro diversa essenza anatomica. Mentre nella forma di broncopolmonite discendente si può verificare con frequenza il tipo pseudolobare, nelle due altre forme predomina il tipo a focolai piccoli e sparsi.

Se durante il decorso di una difterite, in presenza di un quadro clinico e radiologico di una bronco polmonite o polmonite atipica, non è possibile documentare con certezza assoluta in base alla nota semeiotica la natura di complicazione banale di essa, bisognerà sempre pensare che possa trattarsi di una sequenza morbosa di natura difterica pura od associata.

È pur vero che fuori delle sue sedi abituali il bacillo difterico ha una scarsa patogenicità, ma io ritengo che qualora si facesse maggiore attenzione alla possibilità di una broncopolmonite difterica, la casistica si moltiplicherebbe e le nostre nozioni sull'argomento acquisterebbero maggiore completezza e perfezione.

Conclusioni.

L'A. pone in evidenza le varie specie di pneumopatie difteriche da distinguersi nettamente dalle banali broncopolmoniti e polmoniti da germi comuni che si verificano nel corso della difterite. Esse sono molto rare, specialmente a causa della scarsa patogenicità del bacillo di Loeffler fuori delle sue sedi abituali in genere e nel polmone in specie. Esse sono dovute o alla propagazione fino al polmone di una difterite tracheo-bronchiale, o ad aspirazione di materiale infettante specifico fino ai polmoni, od alla localizzazione embolica di bacilli circolanti nei casi di setticemia difterica. Descrive un caso molto raro di broncopolmonite difterica discendente e propone ed illustra una classificazione di queste rare sequenze morbose polmonari della difterite.

RIASSUNTO.

L'A. discute attraverso la letteratura l'essenza della patogenesi delle flogosi polmonari da bacillo difterico. Riporta un caso di rarissima polmonite difterica discendente per continuità. Propone una classificazione delle pneumopatie difteriche.

BIBLIOGRAFIA.

Baerthlein. *Ueber primäre diphterische Lungenerkrankungen.* Münch. Med. Woch., 1916, n. 26, S. 949.

Baginsky. *Diphterie und diphterischer Krupp.* in Nothnagel. Spez. Pathol. u. Therap., Bd. 2, Wien, 1898.

Beyer. *Uber einem Fall von chronischer fibrinöser Entzündung der Trachea, verursacht durch avirulente Dipfteriebazillen.* Berlin. Klin. Woch., 1912.

Belfanti. *Sulle broncopolmoniti difteriche.* Lo Sperimentale org., 1895.

Boasson. *Zur Aetiologie der Broncopneumonie bei Dipherie.* Dissert. Freiburg, 1896.

David. *Akute primäre diphterische Lungenentzündung.* München Med. Woch., 1913, 2341, w. 42.

Dürck. *Studien über die Aetiologie und Histologie der Pneumonien in Kindesalter.* Deut. Ark. p. Klin. Med., Bd., 58 S., 368, 1897.

Flexner e Anderson. *Die resultate der intratrechealen Impfung von Diphteriebazillen bei Kaninchen.* Johns Hopkins Hosp. Bull., aprile 1938.

Hart e Mayer. *Kehl, Luftröhre und Bronchien* in Handl. d. spez. Phath. Anat. u. Hist.

Hecht. *Die Riesenzellenpneumonie in Kindesalter.* Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Pathol., Ba. 48-S, 263, 1910.

Hoesslin. Das Sputum. Springer, 1921.

Landau. *Ueber diphterieähnliche Bazillen bei chronischer Bronchitis.* Berl. Klin. Woch., 1917, 457, n. 19.

Lauche. *Die Entzündungen der Lunge und des Brustfelles* da Henke e Lubarsch, Handb. d. spez. Path. Anat. u. Hist.

Loeschke. *Störungen des Luftgehaltes.* Ibidem.

Petruschky. *Diphteriebazillen.* Gesundheit, 1912, n. 1.

Port. *Ueber Diphterieänliche Bazillen in Auswurf.* Berlin. Klin. Woch., 1918, 262, n. 111.

Reye. *Ueber das Vorkommen von Diphteriebazillen in den Lungen.* München. Med. Woch., 1912, 2383, n. 44.

Rocchi F. *Ricerche sulla bacillemia difterica nei riguardi della patogenesi della malattia.* Boll. Ist. Sierot. Milanese, vol. XVIII, n. 2, pag. 116, 1939.

Roma, 1940 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Volume XLVII Roma, 1° Maggio 1940 - XVIII Num. 5.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO A DECORRERE DAL 1° MAGGIO 1940

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 80 —	L. 125	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica)	L. 125	L. 180
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile)	L. 60 —	L. 70	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 125	L. 180
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 60 —	L. 70	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chir.)	L. 165	L. 220

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L. 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

II CLINICA MEDICA DELL'UNIVERSITÀ CARLO DI PRAGA

Direttore: Prof. J. PELNAR.

Influenza degli ormoni sessuali sul decorso del diabete ipofisario.

J. CERMAK - M. CORDARO (1) - J. SYLLABA.

L'importanza della ipofisi nella patogenesi del diabete è incontestabile per quanto non si conosca bene il meccanismo preciso col quale essa agisce sul metabolismo degli idrati di carbonio e dei grassi e su come influisce direttamente sulla instaurazione del diabete. I rapporti fra ipofisi e pancreas vengono provati da una serie di circostanze: 1) L'inizio del diabete avviene spesso nel periodo in cui si producono dei cambiamenti funzionali ed anatomici nella ipofisi (pubertà, gravidanza, climaterio). 2) In alcuni diabetici che non hanno presentato segni diretti di malattia ipofisaria si possono trovare certi sintomi che ci ricordano la compartecipazione della ipofisi (il cosidetto « pituitary element » secondo Cammidge) p. es. poliuria, pinguedine ecc. 3) La frequente combinazione delle malattie ipofisarie con la glicosuria o addirittura col diabete: p. es. la glicosuria negli acromegalici è stata constatata dal 12 al 40 % secondo i differenti autori (Borchardt, Davidov e Cushing, Atkinson, Marañon e Morros, John, Yator ecc.), e parimenti è stata spesso riscontrata nell'adenoma basofilo (Cushing, Jonás). Inoltre certi disturbi nel metabolismo degli idrati di carbonio di minore intensità possono esser constatati nella maggioranza degli acromegalici come una ridotta tolleranza per

(1) Il lavoro è stato eseguito in eguale misura dai tre Autori sia nella parte compilativa che in quella sperimentale. Il dott. Cordaro ha eseguito le varie ricerche e lavorato nella Clinica di Praga in qualità di vincitore di due borse di scambio del Ministero dell'Educazione Nazionale per gli anni accademici 1937-38 e 1938-39.

gli idrati di carbonio, una più alta glicemia a digiuno o una più elevata curva glicemica (Charvàt).

La spiegazione di questi fatti è differente secondo i vari autori. Gli uni infatti sostengono che il diabete apparso nel corso della acromegalia non si distingue per nulla dal comune diabete pancreatico (M. Labbé, Collwell, John), mentre gli altri rilevano varie particolarità di questa forma morbosa e riconoscono un diabete ipofisario indipendente (Cushing), ammettendo l'indipendenza o solamente dal punto di vista clinico oppure dal punto di vista etiologico.

Alcuni esperimenti fisiologici sembrano sostenere questa opinione. Houssay e Biasotti p. es. hanno dimostrato che negli animali con un diabete pancreatico questo migliora in modo evidente dopo la estirpazione della ipofisi. Quando poi questa estirpazione avesse preceduto la pancreasectomia, o non si instaurava il diabete o si produceva solamente un diabete lievissimo. L'estirpazione della ipofisi negli animali rialza sorprendentemente la tolleranza verso gli idrati di carbonio e rinforza la sensibilità verso l'insulina (Cushing).

L'effetto degli estratti del lobo anteriore della ipofisi sulla curva glicemica sono stati studiati da uno di noi (Cordaro) in un lavoro pubblicato nel « Giornale di Clinica Medica » nel 1934.

Recentemente Anselmino, Hoffman e Magistris sono riusciti ad isolare un estratto del lobo anteriore della ipofisi, il quale, iniettato, faceva rialzare in modo evidente il tasso delle sostanze acetoniche, cioè la concentrazione dell'acetone e dell'acido betaossibutirrico nell'urina e nel sangue, favorendo nello stesso tempo il deposito del grasso nel fegato. Best e Campbell, Deuel ecc. e in Cecoslovacchia Venkonvsky, hanno potuto confermare l'effetto di questi estratti. Questo ormone acetonemico dell'anteipofisi è stato isolato dall'ormone tireotropico, corticotropico, gonadotropico e dall'ormone della crescenza. Una esposizione sintetica di tale questione ha fatto uno di noi (Syllaba) a Parigi nel 1937 « Journées médicales internationales ».

Osservazioni personali ed esperimenti. — Per poter meglio giudicare il diabete ipofisario è necessario ed utile uno studio minuzioso ed accurato, di ogni caso di diabete accoppiato a malattia ipofisaria. Per tali ragioni presentiamo i risultati dello studio clinico e degli esami di laboratorio di 2 casi di grave diabete in acromegalici da noi osservati e seguiti per lungo tempo.

Caso I. — Paziente 34enne che non presenta nulla di speciale nella anamnesi propria personale remota nè in quella familiare. Pare solo che una delle nonne abbia perduto le mestruazioni a trenta anni, però tuttavia essa ha vissuto in buona salute sino a 96 anni. La nostra paziente ha mestruato a 12 anni, e le mestruazioni sono state sempre regolari. Sposatasi, ha avuto un bambino a 27 anni. Nel 1930 fu di nuovo incinta ma la gravidanza fu interrotta artificialmente. Le prime alterazioni nell'espressione della faccia furono scoperte dall'ammalata verso la fine del 1932. Le palpebre superiori le sembravano un po' gonfie, le labbra più grosse, i denti superiori distanziati e le mani un po' più ingrandite. Le calzature le erano divenute più strette e ogni volta essa era costretta a comprare la misura più grande. L'ingrandimento dell'arcata sopraorbitale, del naso del mento e del collo aveva fatto assumere alla paziente una espressione più grossolana.

Nella serie di fotografie che l'ammalata ci ha fatto vedere non si può constatare nessuna evidente alterazione sino al 1931. Nelle fotografie del 1932

l'espressione del viso appare un po' più grossolana, ma questo cambiamento è più netto in quelle del 1933, e addirittura imponente in quelle del 1935 e 1936. Le suddette alterazioni della fisionomia hanno costretto l'ammalata, che per altro non aveva alcun disturbo, a ricorrere al parere del medico nel 1933. In quel periodo furono constatate tracce di zucchero nelle urine, senza acetonuria, il tasso glicemico era di mg. % 225, il metabolismo basale + 62 %. Fu detto all'ammalata che si trattava di una malattia endocrina probabilmente della tiroide e per un certo tempo essa fu curata come una ipertiroidea, con medicine varie. Dopo l'insuccesso della detta terapia furono fatte delle applicazioni roentgen sulla tiroide. Una visita di controllo eseguita da un altro medico escluse poi la ipertireosi e così l'ammalata non si curò sino alla fine del 1935. Nel dicembre di tale anno si presentò un forte prurito vulvare per cui la paziente fu di nuovo visitata. Il tasso glicemico era allora di 228 mg. % con il 6 % di glicosuria, per cui fu prescritta una dieta che comportava una forte limitazione degli idrati di carbonio. Malgrado ciò la perdita quotidiana di questi con l'urina era di circa 200-300 grammi, con una diuresi di 3-5 litri. Dal gennaio 1936 erano mancate le mestruazioni che non si sono presentate più neppure dopo forti terapie ovariche. Dal principio del 1936 l'ammalata si lamenta di parestesie, formicolii, vertigini e nausee. Nel 1936 sul principio dell'estate fu finalmente riconosciuta l'acromegalia e il radiogramma della sella turcica dimostrò un notevole ingrandimento di questa. Furono fatte allora delle irradiazioni ipofisarie e la glicemia discese da 280 mg. % a 150 mg. %, le perestesie scomparvero, mentre la glicosuria non mostrò alcun cambiamento. Dopo poco tempo però la glicemia a digiuno era salita a 314 mg. %. Inoltre cominciarono a comparire dei dolori alla fronte, specie alla radice del naso che erano ancora presenti quando l'ammalata fu ricoverata in Clinica. Al principio del 1937 l'a. cominciò a presentare sonnolenza, fiacchezza e acetonuria, in seguito ad una febbre influenzale che aveva molto aggravato le sue condizioni, per cui l'11 gennaio fu costretta a farsi ricoverare nella nostra Clinica.

Obbiettivamente al suo ingresso si riscontrava: donna di media statura, con scheletro piuttosto gracile. Il viso presenta il tipico aspetto degli acromegalici. Le arcate sopraorbitarie sono enormi, la punta del naso è larga con grandi pinne, il solco nasale è profondo e le labbra grosse e succulente. La moscella inferiore è grande e sorpassa la superiore dando alla faccia l'aspetto del prognatismo. I denti, specialmente quelli superiori, sono fra loro distanziati in modo notevolissimo (fino a 4 mm. l'uno dall'altro) e gli incisivi sono diretti verso l'esterno .La lingua è grossa, con papille molto rilevate e con impronte dentarie sui margini. Nulla a carico dei nervi cranici. La tiroide è notevolmente ingrandita e alla palpazione è di consistenza duro-elastica. La colonna vertebrale è deformata da una lieve cifosi all'altezza delle due ultime vertebre cervicali e delle tre prime toraciche. Nulla di notevole negli organi cavi. Il ritmo cardiaco è regolare P.X.M. 105, Mn. 75 mm. Hg. (Riva-Rocci). Nulla di notevole nell'addome. La configurazione esterna delle estremità dimostra un notevole ingrandimento delle parti distali, negli arti superiori si hanno dita larghe e grosse e in quelli inferiori alluci ipotrofici e calcagni grossi. Nulla dal punto di vista neurologico. Peso kg. 53 ½. Nell'urina si è trovata una forte glicosuria 9,5 %, con notevole presenza di acetone. Il tasso glicemico a digiuno era di 314 mg. %. Il metabolismo basale era nei limiti nomali (+ 7 %), e il tasso calcemico di mg. 9,6 %. Nulla di notevole all'esame ginecologico. Formola leucocitaria: polinucleati neutrofili 64 %, basofili 1 %,

monociti 2 %, lifociti 33 %. Le piastrine erano nello striscio un po' diminuite. Gli eritrociti presentavano lieve anisocitosi ed anisocromia. GR. 4.120.000, Hb. 107, GB. 6800. L'esame oculare ha dimostrato un visus normale in ambedue gli occhi. Nessuna alterazione del fondo oculare. La radiografia del cranio ha confermato il reperto del novembre dell'anno passato: sella turcica ovoidale, della grandezza di 15 × 14 mm. Lamina quadrilatera e apofisi clinoidee atrofiche. Conclusione: tumore intrasellare. Reazione Bordet-Wassermann negativa. Scheletro normale dal punto di vista radiologico.

L'ammalata è stata sottomessa ad una serie di esperimenti e di ricerche cliniche sia riguardo al metabolismo degli idrati di carbonio come anche riguardo a quello dei grassi.

A) *Metabolismo degli idrati di carbonio.*

1) La curva glicemica dopo 50 grammi di glucosio ha mostrato in modo netto che si tratta di un diabete: già la glicemia a digiuno era aumentata. Il valore più alto è stato raggiunto nel sessantesimo minuto e nel centoventesimo era ancora molto al di sopra del valore iniziale. I valori in mg. % a digiuno e dopo 30, 60 e 120 minuti dopo l'ingestione del glucosio erano rispettivamente 200, 312, 386, 274, e un'altra volta 173, 283, 364, 306.

L'indice glicemico era nel primo esame 386/200 = 1.93, nell'altro 364/173 = 2.10.

2) Si è fatto pure un esame con una dose doppia di glucosio e con la contemporanea somministrazione di 20 unità di insulina secondo Postránecky: glicemia a digiuno mg. % 252. Subito dopo si somministrano per os 20 g. di glucosio e si iniettano sotto cute 20 unità di insulina. Dopo 30 minuti la glicemia era 312 mg. %, dopo 60 minuti 270, dopo 90 minuti 236. Subito dopo si somministrano di nuovo 20 gr. di glucosio per os e dopo 120 minuti (dal principio dell'esperimento) la glicemia era di 274 mg. % e dopo 180 minuti 262 mg. %. Eccetto che al novantesimo minuto la glicemia non è mai scesa al di sotto del valore iniziale.

3) La curva glicemica dopo adrenalina ha mostrato una reazione del tutto normale.

Glicemia a digiuno	264 mg. %
Dopo 15 minuti dopo 1 mg. di adrenalina	262 »
» 30 » » » » »	308 »
» 45 » » » » »	284 »
» 60 » » » » »	286 »
» 120 » » » » »	272 »

La pressione del sangue sistolica e diastolica non ha mostrato variazioni degne di nota. Coefficiente: 308/264 = 1.16.

4) Curva glicemica dopo 1 cc. di pituitrina Heisler (10 unità Voigtländer).

Glicemia a digiuno	218 mg. %
Dopo 30 minuti dopo l'iniezione di pituitrina	212 »
» 60 » » » » »	225 »
» 90 » » » » » . . .	262 »
» 120 » » » » »	250 »
» 150 » » » » »	225 »
» 180 » » » » »	218 »

Coefficiente: 262/218 = 1.20.

5) Curva glicemica dopo antuitrina (100 unità ratto).

Glicemia a digiuno	204 mg. %
Dopo 30 minuti dopo l'iniezione di antuitrina . . .	280 »
» 60 » » » » » . . .	180 »
» 90 » » » » » . . .	190 »
» 120 » » » » » . . .	210 »

Coefficiente: 180/204 = 0.88.

6) La glicosuria era talvolta enorme. Abbiamo potuto registrare una eliminazione di 200 gr. di zucchero in 24 ore. A questo proposito bisogna rilevare l'euforia con cui l'ammalata sopportava grandi glicosurie e chetonurie, che non la facevano diminuire di peso, non le portavano stanchezza, nè sete.

7) La riserva alcalina era normale: 52.8, 54.8 %.

8) Metabolismo basale 7 %.

9) Con la prova di Radoslav, cioè iniezione di 14 unità di insulina a digiuno l'ammalata mostrò una resistenza verso l'insulina.

Glicemia a digiuno	204 mg. %
Dopo 15 minuti dopo 14 unità di insulina	204 »
» 30 » » » » »	200 »
» 45 » » » » »	204 »
» 60 » » » » »	200 »
» 75 » » » » »	196 »
» 90 » » » » »	200 »
» 105 » » » » »	204 »
» 120 » » » » »	200 »

La questione della resistenza verso l'insulina è nella nostra ammalata molto interessante. Essa è stata varia e differente nei singoli componenti. Sulla glicemia l'insulina ha avuto un'azione scarsissima. Nel 1937, durante il primo soggiorno dell'ammalata in clinica, non si riuscì a far discendere la glicemia coll'insulina sotto i 200 mg. % nemmeno con 70 unità al giorno. La glicemia è rimasta sempre la stessa sia iniettando l'insulina come anche non inettandola. I rapporti reciproci fra la quantità di idrati di carbonio nei cibi e la tolleranza degli stessi in relazione con la glicosuria, la glicemia, la chetonuria e la chetonemia da una parte e con l'insulina dall'altra si possono rilevare dalla tabella.

Come si vede, il tasso glicemico non si è modificato aumentando o limitando la quantità degli idrati di carbonio. Praticamente è stato lo stesso se si sono somministrati 170 gr. o 500 gr. di idrati di carbonio, come pure non si avevano variazioni iniettando 70, 20, o nessuna unità di insulina. La glicosuria è invece salita parallelamente col carico degli idrati di carbonio e precisamente da gr. 40 a gr. 200 al giorno. Nella stessa proporzione con cui si somministravano gli idrati di carbonio ne aumentava pure la loro tolleranza. L'insulina aveva un'influenza indiscutibile sulla glicosuria, sulla tolleranza degli idrati di carbonio e sulla chetonuria, una minore influenza sulla chetonemia ed una azione minima sulla glicemia.

B) *Metabolismo dei grassi.*

Al primo ingresso in Clinica l'ammalata aveva una grande quantità di sostanze acetoniche nell'urina.

Data	Quantità di carboitrati nei cibi in gr.	Tolleranza dei carboitrati in gr.	Glicosuria nelle 24 ore in gr.	Glicemia in mg.%	Insulina Unità	Concentrazione delle sostanze aceton. nell'urina, g/24h		nel sangue g. p. litro	
						acetone acido acetico	acido β-ossi-butirrico	acetone acido acetico	acido β-ossi-butirrico
1938:									
14 I	157	87	70		15	1.552	8.102		
13-20 I	170	129	41	262	20	0.815 (0 791)	7.261 (7.083)	0 070	0.189
	170	126	44		40	0.615	0.514	0 050	0.115
21 I	178	92	86			0.572	2.930	0.050	—
23-26 I	200	155	45	218	30	—	—	—	—
29 I-1 II	250	170	80	225	60				
15-18 II	360	266	95	245	70				
16 II	361	252	109		70	0.049	0.512	0 050	0.017
19-24 II	500	320	180	273	70				
23 II	500	300	200		70	0 060	0.372 (0.249)	0.050	0.134
26 II	500	300	200		0	0.167	0.422	0.050	0.074
1-4 III	326	173	153	245	0				
1 III	326	175	151		0	0.384	0.868	0 650	0.073
4 III	326	202	124		0	0.676	1.999		
6 III					0	1.679	2.937	0.104	0 228
1939:									
6-8 II	232	175	57	260	30				
11 II	215	140	75	253	30	0.189	0.699	0.021	0.074
14 II	215	72	143	246	30	0·094	0.174	0 018	0.076
18 II	215	96	119	246	0	0.324	0.490	0.029	0.105
25 II	215	114	96	282	40				
1 III	250	180	70	253	60				
7 III	250	224	26	273	90				
9 III	250	212	38	273	100	0.107	0.490	0.021	0.065
14 III	250	205	45	282	60	Protamino-insulina			
17 III	250	194	56	235	80				
22 III	250	216	34	235	100				
24 III	250	237	13		100	Opoterapia follicolare dopo 17 giorni di 50.000 U. R. al giorno			
28 III	230	208	42	208	100				
31 III	250	228	22		100				
8 IV	250				100	0.070	0.248	0.031	0 057
22 IV	250	250	0	106	100				
3 V	250	250	0	116	50				

1) La concentrazione delle sostanze chetoniche nel sangue non è stata mai troppo notevole (vedi tabella II) non ha variato molto con la dieta ed è rimasta in generale assai costante. L'acetonuria è aumentata sempre quando si è trascurata l'insulina ed è stata indirettamente proporzionale con la tolleranza verso gli idrati di carbonio.

2) Abbiamo istituito una serie di ricerche sulla acetonemia dopo l'iniezione di ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi e cioè dopo 1.000 unità di « Pregnyl » e dopo 1.000 unità di Antelobine « Byla ».

	Urina				Sangue		
	Acetone e acido acetacetico in gr.		Acido β-ossibutirrico in gr.		Acetone e acido acetacetico in gr.	Acido β-ossibutirrico in gr.	
1° esperimento:							
A digiuno	1.959	1.955	5.172	5.197	0.007	0.225	0.245
2 ore dopo l'iniezione di 1000 U. di « Pregnyl »	1.959		4.783		0.059		
Dopo 4 ore	1.971		3.682		0.075	0.158	
» 6 »	2.300		5.636		0.180	0.708	
» 24 »	2.189		5.380		0.252	0.778	
2° esperimento:							
A digiuno	0.123	0.136	1.117	1.168	0.023	0.080	
2 ore dopo l'iniezione di 1000 U. di antélobine « Byla »	0.100	0.143	0.397	0.348	0.054	0.228	
Dopo 4 ore	0.167	0.179	0.799	0.868	0.031	0.125	
» 6 »	0.375	0.394	1.076	1.042	0.026	0.076	
» 24 »	1.678		2.937		0.104	0.228	
3° esperimento:							
A digiuno	0.070		0.248		0.031	0.057	
1 ora dopo l'iniezione di 500 U. di « Pregnyl »					0.037	0.066	
Dopo 2 ore					0.039	0.091	
» 3 »					0.034	0.075	
» 4 »	0.081		0.158		0.027	0.057	

Per controllo abbiamo seguito nello stesso modo la curva acetonemica in un ordinario diabete pancreatico consuntivo:

	Urina		Sangue	
	Acetone e acido acetacetico in gr.	Acido β-ossibutirrico in gr.	Acetone e acido acetacetico in gr.	Acido β-ossibutirrico in gr.
4° esperimento:				
A digiuno	0.058	0.165	0.045	0.058
1 ora dopo l'iniezione di 1000 U. di « Pregnyl »			0.024	0.072
Dopo 2 ore			0.010	0.044
» 3 »	0.039	0.066	0.022	0.038
5° esperimento:				
A digiuno	0.198	0 504	0.030	0.111
1 ora dopo l'iniezione di 1000 U. di « Pregnyl »	0.217	0.670	0.023	0.113

In complesso possiamo quindi dire che nel diabete ipofisario, sia dopo iniezione di Pregnyl, come di Antélobine si è manifestato un modico, ma pure netto, aumento della concentrazione delle sostanze chetoniche nell'urina e nel sangue. L'indice, cioè il rapporto massimale tra il valore ottenuto e il valore iniziale (a digiuno) fu nell'esperimento primo 2.300/1.959, cioè 1.17 per l'acetone e l'acido acetacetico e 5.636/5.172 cioè 1.09 per l'acido betaossibutirrico. Il massimo fu ottenuto nella sesta ora dopo l'iniezione. Nel secondo esperimento (dopo Antélobine) si ottennero indici analoghi: 1.679/0.120=13.65 e 2.937/1.117=2.63, valori più bassi in senso assoluto, in quanto la paziente in questo tempo si era completamente compensata dal punto di vista metabolico. Il massimo si ottenne dopo 24 ore.

Similmente, ma più intensamente si è modificata pure la concentrazione delle sostanze acetoniche nel sangue e l'indice acetonemico. Nel primo esperimento si aveva 0.252/0.007 = 36.0 per l'acetone e per l'acido acetacetico e 0.778/0.225 = 3.46 per l'acido betaossibutirrico col massimo solamente dopo 24 ore. Nello stesso senso variano gli indici pure nell'esperimento secondo: 0.104/0.023 = 4.52 e 0.228/0.080 = 2.82 (col massimo dopo 24 ore). Nell'eperimento terzo, che è durato solo quattro ore e con 500 unità, si è ottenuto: 0.039/0.031 = 1.26 e 0.091/0.057 = 1.60.

Del comune diabete pancreatico abbiamo una sola curva acetonemica, perchè l'esperimento quinto ha dovuto essere interrotto. Durante tre ore non fu notato alcun aumento, anzi si ebbe una diminuzione nella concentrazione dell'acetone e dell'acido acetacetico, mentre l'acido betaossibutirrico è salito in modo addirittura insignificante appena nei limiti dell'errore: 0.072/0.058 = 1.24.

3) Infine abbiamo eseguito la curva acetonemica dopo aver somministrato all'ammalata un carico di grasso:

Dopo il carico di grasso si è avuto un aumento della concentrazione delle sostanze acetoniche col massimo nella nona ora. La quantità di acido betaos-

	Urina				Sangue	
	Acetone e acido acetacetico in gr.		Acido β-ossibutirrico in gr.		Acetone e acido acetacetico in gr.	Acido β-ossibutirrico in gr.
A digiuno	0 473		0 395		0.050	0.115
3 ore dopo la somministrazione di 1/4 l. di panna al 20 % + 50 g. di burro	0.112	0.116	0.331	0.363	0.050	0.151
Dopo 6 ore	0.249		0 579		0.050	0.272
» 9 »	0.631	0.638	0.043	1.348	0.141	0.159
» 48 »	0.318		1.628			

sibutirrico nelle urine è rimasta aumentata ancora 48 ore dopo la somministrazione del grasso.

Per ciò che riguarda il trattamento, abbiamo provato prima di tutto la roentgenterapia con irradiazioni profonde dell'ipofisi. L'ammalata fu irradiata in tutto dodici volte nel novembre del 1937. Dopo questo trattamento abbiamo potuto osservare un miglioramento passeggero che durò solamente due mesi. Non fu possibile persuadere l'ammalata a sottoporsi ad un secondo ciclo di irradiazioni, perchè il primo le aveva fatto cadere tutti i capelli. Benchè i capelli fossero poi ricresciuti non abbiamo forzato l'ammalata a questa cura, perchè il miglioramento non era stato molto netto. Fu allora istituita una cura ovarica abbastanza intensa. Che l'iniezione di follicolina ha una influenza sull'ante-ipofisi ha dimostrato sperimentalmente Hohlweg: ratte-femmine, cui furono iniettate 100 unità topo al giorno di follicolina mostrarono all'autopsia variazioni nella anteipofisi. Kirklin e Wilder nella Clinica Mayo in sei casi di tumori ipofisari hanno dimostrato che l'iniezione di follicolina in dosi giornaliere di 1000-2000 U. I. (in una serie di mesi) avevano come conseguenza un rimpicciolimento delle grandi estremità sporgenti (arti e faccia) e una scomparsa delle cefalee ostinate nella maggioranza degli ammalati. Partendo d aquesto principio l'ammalata ha ricevuto durante 17 giorni 50.000 U. al giorno di Follikulin Menformon, dopo di che cominciò una mestruazione che durò 14 giorni. Dopo un mese le mestruazioni furono di nuovo regolari e spontanee senza nessuna iniezione di follicolina. Una settimana dopo la mestruazione, una sola dose di 100 unità topo provocò un flusso mestruale della durata di una settimana. Da allora le mestruazioni furono spontanee, regolari, prima ad intervalli di due mesi, più tardi di un mese. L'ammalata si sentì in buone condizioni di corpo e di spirito, sottolineando specialmente un miglioramento psichico. Anche il diabete non restò invariato come possiamo rilevare dalla tabella n. 1. Anzitutto diminuzione della poliuria. La diuresi, prima molto intensa, 3-5 litri, scese al valore normale di 1200-1800 cc. nelle 24 ore. La glicemia non variò molto con l'insulina ordinaria: con 100 U. era 273 mg. %. Dopo la protamininsulina (100 U.) scese a 235 mg. %, la glicosuria a 13 gr. e la tolleranza

verso gli idrati di carbonio salì a 237 gr. Dopo l'opoterapia follicolare però la stessa dose di protamin-insulina aveva un effetto assai più forte: la tolleranza verso gli idrati di carbonio salì fino a 250 gr., la glicosuria disparì perfettamente, la glicemia scese al valore normale di 106 mg. % e non fu più possibile provare la presenza di sostanze chetoniche nell'urina. Si deve quindi ritenere che con l'influenza dell'opoterapia follicolare si sia molto diminuita la resistenza verso l'insulina in modo che questa abbia potuto esplicare la sua attività. Si è quindi cambiata con l'influenza dell'opoterapia ovarica la reattività dell'ammalata verso l'insulina. La terapia ovarica non ha quindi avuto solamente una influenza favorevole sulle funzioni dell'ovaio ma ha agito anche sul decorso del diabete.

L'analisi di questo caso di acromegalia con diabete ipofisario ci fa rilevare una serie di particolarità almeno dal punto di vista clinico. La glicosuria e la chetonuria erano di una imponenza tale da ricordare le più gravi forme di diabete (eliminazione di circa duecento grammi di zucchero nelle 24 ore, inoltre più di 1 gr. di acetone con acido acetacetico e più di 8 gr. di acido betaossibutirrico). Pur avendo questi grandi valori eliminativi, la p. non si lamentava di grandi disturbi, di sete di stanchezza o di debolezza. Non abbiamo mai potuto constatare in lei le ondate tipiche di glicosuria (Waves of melliturie Cushing, John). In genere essa stava meglio con abbondanti quantità di idrati di carbonio, anzichè con piccole (in genere aveva bisogno di più di 200-250 gr. di carboidrati). Nè la glicosuria, nè la chetonuria — benchè talora enormi — furono mai di ostacolo alla euforia subiettiva. Anche il peso del corpo non fu mai influenzato da questi fattori. La concentrazione delle sostanze chetoniche nel sangue — malgrado la grande chetonuria — restò relativamente bassa e abbastanza costante. Nè la dieta nè l'insulina modificarono in modo apprezzabile il tasso glicemico o quello chetonemico. La riserva alcalina restò nei limiti fisiologici (52,8-54,8). Il metabolismo basale era di 7 %. Il rapporto fra i carboidrati alimentari, la loro tolleranza, la glicosuria e la glicemia non è stato mai così netto come in un ordinario diabete pancreatico. Il carico con i carboidrati non ha quasi affatto modificata la glicemia e la glicosuria è salita in modo non del tutto proporzionale. La curva glicemica dopo 50 gr. di glucosio era a tipo caratteristicamente diabetico e si differenziava dalla curva del diabete pancreatico per il fatto che mentre si ottenevano i massimi valori abbastanza rapidamente (già nel 60° minuto) la curva cominciava poi a cadere, mentre nei gravi diabeti sale ancora almeno sino a 120 minuti. Le reazioni verso l'adrenalina e verso la pituitrina erano positive: dopo l'adrenalina l'indice glicemico era di 1,16, dopo pituitrina di 1,20, in generale essi non si distinguevano per nulla dalle reazioni del diabete ordinario. Dopo l'iniezione di antuitrina la glicemia è scesa per crca due ore (indice 0,88). La p. ha dimostrato una speciale resistenza verso l'insulina, la quale ha riguardato specialmente le modificazioni del tasso glicemico. La prova di Radoslav (14 U. di insulina) fu negativa perchè la glicemia restò quasi invariata durante due ore. Anche la prova con due carichi di glucosio e di insulina (secondo Postranecky) dimostrò una resistenza verso l'insulina. Malgrado ciò non si può dire che l'insulina non abbia agito sul metabolismo degli idrati di carbonio: sotto l'azione dell'insulina (come si vede dalla tabella) la tolleranza verso gli idrati di carbonio saliva in modo evidente e fino ad un certo punto scendeva pure la glicosuria. Anche la chetonuria è diminuita od aumentata a secondo che si è o no

somministrata l'insulina. Per tali ragioni non si è mai potuto trascurare per molto la somministrazione dell'insulina perchè altrimenti la glicosuria e la chetonuria sarebbero in breve salite in modo notevolissimo.

La iniezione sottocutanea di ormoni anteipofisarii provocò una salita del tasso acetonemico e — dopo una iniziale diminuzione — un aumento delle sostanze acetoniche nell'urina. Queste variazioni, forse, non sono state assai notevoli perchè si è usato un estratto totale di anteipofisi e non il solo principio chetonemico isolato. È difficile dire se l'aumentata chetonemia e chetenuria dopo iniezioni di preparati ipofisarii anteriori sia più notevole nei diabeti ipofisarii o nel comune diabete pancreatico. A giudicare dal nostro caso sembrerebbe doversi propendere per la prima ipotesi. Anche il carico con grasso aumentò l'eliminazione di sostanze acetoniche attraverso i reni e, lievemente, anche la chetonemia.

La terapia con una profonda irradiazione roentgenologica della regione ipofisaria non ottenne quasi nessun effetto, tranne un lievissimo passeggero miglioramento delle condizioni generali. Qualche effetto favorevole si ottenne cambiando l'insulina ordinaria con la protamino-insulina perchè la glicemia discese un po' e si aumentò la tolleranza verso gli idrati di carbonio. Il migliore effetto terapeutico si ottenne con la terapia ovarica mediante le iniezioni di follicolina perchè non solo si migliorarono i cicli mestruali — prima assai irregolari — ma perchè anche il diabete stesso ne fu fortemente ed essenzialmente influenzato. Infatti migliorò vistosamente dopo questa cura la tolleranza verso gli idrati di carbonio, la glicosuria disparì del tutto e la glicemia discese pure sino al valore normale senza che fossimo più costretti a fare le grandi dosi di insulina cui prima la p. era abituata. Ci pare perciò giustificato di poter asserire che con la terapia ovarica si è rotta la resistenza dell'organismo verso l'insulina e cioè che con l'influenza di una terapia ormonica si è cambiata la reazione tissulare verso una data terapia.

Caso II. — Il paziente è un uomo di 44 anni, la cui anamnesi familiare non presenta nulla di particolarmente importante. Ha sette fratelli nessuno dei quali ha mai sofferto alcuna malattia del ricambio o endocrina.

Egli stesso ha goduto sempre ottima salute sino alla malattia attuale, se si eccettua una otite media purulenta cui è residuata una sordità abbastanza notevole.

La sua malattia attuale è cominciata nel 1937 con una alterazione graduale del visus per cui egli non poteva più distinguere nettamente i varii oggetti; l'esame di un oculista ha messo in evidenza una emianopsia bilaterale che poi si è andata progressivamente accentuando. Nello stesso tempo le estremità (mani, piedi e mento) sono andate aumentando di volume in modo assai considerevole e la lingua divenne tanto grossa da difficoltare notevolmente la pronuncia. Un esame clinico e radiologico mise in evidenza un grosso tumore dell'ipofisi per cui egli fu trattato con delle applicazioni radiologiche in serie nella regione ipofisaria. Da tale terapia egli ottenne vantaggi abbastanza notevoli, specialmente dal punto di vista della cefalea che prima era assai frequente e molesta.

La storia della sua malattia attuale comincia nell'ottobre del 1938 poco prima che il paziente fosse ricoverato nella nostra Clinica. A quanto egli riferisce, in seguito ad un forte shok psichico mentre si trovava in discrete condizioni di salute, egli cominciò a notare polidipsia, polifagia e poliuria per cui fu costretto a farsi visitare da un medico. Questi riscontrò

presenza di zucchero nell'urina e gli consigliò il ricovero in Clinica per un più completo accertamento.

Al suo ingresso in Clinica obiettivamente si potevano fare i seguenti rilievi:

Individuo di alta statura e di assai robusta costituzione scheletrica. Estremità molto grosse, mento sporgente. Lingua molto voluminosa e poco mobile. Nulla a carico dei polmoni. Cuore leggermente ingrandito a sinistra con toni normali. Pulsazioni 72 per min. Pressione arteriosa (Riva-Rocci) 130/80 mm. Hg. Nulla di patologico a carico dell'addome. Visceri nei limiti fisiologici. Nulla a carico degli altri organi e del sistema nervoso.

Reazione di Bordet-Wassermann negativa.

Nulla di importante nelle urine se si eccettua la presenza di forti quantità di zucchero (30-60 ‰) e di traccie di acetone non costanti.

Esame ematologico normale.

Glicemia a digiuno mmgr. 280 %.

Curva acetonemica dopo ingestione di alimenti acetonemici (100 gr. di burro):

	Sangue		Urina	
	Acetone + acido acetacetico	Acido β-ossibutirrico	Acetone + acido acetacetico	Acido β-ossibutirrico
A digiuno	10,24	26.25	0,077	0,414
Dopo 2 ore	11,26	7,16		
» 4 »	12 28	5,0		
» 6 »	16,38	2,7		

Curva acetonemica dopo 1000 U. di Pregnyl (Organon):

A digiuno	2,56	6,25	0,074	0,546
Dopo 3 ore	5,52	9,50	0,036	0,414
» 6 »	4,04	11,25	0,077	0,414

Curva acetonemica dopo 20 mmgr. di Perandren Ciba (propionato di testosterone):

A digiuno	5,12	25,60	0,077	0,419
Dopo 3 ore	9,73	23,75	0,077	0,165
Dopo 11 giorni (130 mg. di Per.)	10,49	14,13	0,033	0,083

Curva glicemica dopo iniezione di 20 U. di insulina (prova di Radoslav):

A digiuno	dopo 30 m'	dopo 60 m'	dopo 90 m'	dopo 120 m'	dopo 150 m'
305	305	295	300	302	296

Curva glicemica dopo ingestione di 50 gr. di glucosio:

275	305	325	315	315	295

In complesso l'ammalato è restato lungo tempo degente nella nostra Clinica e durante questo periodo è stato sottoposto ad una serie di prove e di esperimenti di laboratorio e terapeutici che durano tuttora dopo la sua dimissione dall'Ospedale venendo egli spesso a farsi rivedere ambulatoriamente. La prima cura che si è fatta è stata quella dell'applicazione della roentgenterapia alla regione ipofisaria. I risultati ottenuti furono buoni dal punto di vista della cefelaea, ma non si potè ottenere nessuna modificazione delle manifestazioni diabetiche. Un effetto favorevole si è invece ottenuto con le iniezioni di propionato di testosterone (Perandren Ciba) che hanno condotto alla quasi scomparsa della glicosuria e ad un abbassamento notevolissimo del tasso glicemico, cosa che non si era riusciti ad ottenere neppure con le fortissime dosi di insulina. Anche la resistenza verso l'insulina che prima era spiccatissima si è andata gradualmente modificando e ci ha permesso in tal modo di correggere completamente le alterazioni del metabolismo degli idrati di carbonio che prima presentava il nostro paziente.

Gli Autori si sentono autorizzati a considerare questo malato come un caso di diabete ipofisario per le seguenti ragioni:

1) L'acromegalia prodotta da un tumore dell'ipofisi ha preceduto il diabete.

2) L'euforia del malato ha sempre contrastato con la glicosuria talvolta notevolissima. Inoltre è stata rilevata una certa sproporzione tra i carboidrati ingeriti e l'intensità della glicosuria.

3) L'a. ha presentato un notevole grado di insulino-resistenza (negatività della prova di Radoslav che anche con 20 U. d'insulina non è riuscita a modificare nettamente la glicemia e necessità di fortissime quantità d'insulina per sopprimere la glicosuria).

Per tutte queste ragioni riteniamo che questo caso possa essere presentato parallelamente a quello precedentemente esposto e un po' più a lungo studiato. In ogni modo — come si può rilevare — anche in questo paziente l'influenza degli ormoni sessuali è stata nettissima sul decorso delle varie manifestazioni del diabete ipofisario.

Conclusioni.

Sono stati studiati due casi di acromegalia (una donna ed un uomo) complicati da forme gravi di diabete che presentavano molte caratteristiche comuni e che hanno nello stesso modo reagito alla terapia con gli ormoni sessuali rispettivamente femminili e maschili. Alcune particolari manifestazioni presentate da questi ammalati nel corso del loro diabete giustificano l'indipendenza del diabete ipofisario nel senso clinico:

a) euforia notevole con cui sono state sopportate glicosurie e chetonurie anche notevolissime che non portavano nè indebolimento nè perdita di peso;

b) una certa indipendenza tra la quantità di carboidrati ingeriti con gli alimenti e la loro tolleranza, la glicosuria e la glicemia;

c) una insulino-resistenza parziale: verso la glicemia è stata in ambedue i casi completa (negatività della prova di Radoslav); tuttavia l'insulina ha agito in qualche modo (più nel primo che nel secondo caso) modificando la glicosuria, la chetonuria e la tolleranza glucidica;

d) una sproporzione tra la chetonuria — talvolta enorme — e il tasso dei corpi acetonici nel sangue; in generale la chetonemia è stata costante.

Gli estratti del lobo anteriore dell'ipofisi hanno prodotto nella prima ammalata un leggero innalzamento dei corpi acetonici nel sangue e nelle urine.

Una roentgenterapia profonda, sia nell'uno che nell'altro caso, non ha influito minimamente sul diabete, pur avento fatto migliorare alcune delle manifestazioni ipofisarie.

La protamino-insulina ,nel primo caso, ha agito sulla glicemia in modo più netto e più energico della insulina ordinaria.

L'opoterapia ovarica (follicolina) ha notevolmente migliorato lo stato della prima paziente: ristabilimento del ciclo mestruale, scomparsa dell'insulino-resistenza, scomparsa della glicosuria e ritorno della glicemia ai valori normali.

L'opoterapia testicolare (propionato di testosterone) ha mostrato nel secondo paziente presso a poco gli stessi benefici effetti sulla glicemia, sulla glicosuria e sulla chetonuria.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato due casi di acromegalia complicati con diabete ipofisario che dimostravano una spiccatissima resistenza verso l'insulina. Tale resistenza nel primo caso (una donna) si è riuscita a vincere mediante fortissime dosi di follicolina che in breve tempo hanno condotto alla scomparsa delle manifestazioni diabetiche. Nel secondo caso (un uomo) si è potuto ottenere un notevolissimo miglioramento mediante forti dosi di propionato di testosterone. In ambedue i casi il miglioramento è stato controllato per molto tempo.

BIBLIOGRAFIA.

1. Amsler Norris. Klin. Wochensch., 49, 1660.
2. Bauer. Klin. Wochenschrift, 1556, 1933 e 361, 1935.
3. Blotner e Fitz. J. Clin. Invest., 5, 51, 1927
4. Burn. Journ. of Physiol., 54, 318, 1933.
5. Cordaro-Modica. Giorn. di Clinica Medica, 1934.
6. Golwell. Médecine, 6, 1, 1923.
7. Cushing. J. A. M. A., 99, 280, 1932.
8. Davidov e Cushing. Arch. Int. Med., 39, 673, 1927.
9. Falta. Die Zuckerkrankheit, Wien, 1936.
10. Houssay e Biasotti. Arch. f. d. ges. Physiol., 227, 664, 1931.
11. Charvát. Choroby s vnitrní sekrecí v Pelnárove pathologii e therapii nemocí vnitrních, 1935.
12. Jedlicka Václav. Pathol. anatomie orgánu s vnitr. sekrecí, Praha, 1936.
13. John. Arch. int. Med., 37, 489, 1936.
14. Jonás. Cas. lék. ces., 1935.
15. Joslin. Diabetes mellitus, London 1935, V^e ed.
16. Lawlernce et Mc. Cance. Lancet, 1, 76, 1933.
17. Maranon, Marros. Endocrinology, 13, 564, 1929.
18. Rathery. Diabete sucré, I, II.
19. Syllaba J. Diabete hypofysaire. Rapport présenté aux Jour. méd. de Paris, inter., 1937.
20. Syllaba, Cermák, Hanusová. Diabetická acidosa.
21. Ulrich. Arch. int. Med., 43, 785, 1929.
22. Cas. lék. ces., 1936 e 13, 1934, n. 22.
23. Yates. Arch. int. Med., 41, 883, 1928.

24. KIRKLIN e WILDER. Proc. Mayo Clinic., X, 121, 1936.
25. BLACK, COLLIP e THOMSON. Journ. of Physiol., 82, 385, 1934.
26. ANSELMINO e HOFFMANN. Zeitschr. exp. med., 94, 305, 1934; Klin. Wochenschr., 1933, II, 1435, 97, 329, 1935; Physiol. Arch., 237, 515, 1936; Naunyn-Schmiedebergs Arch., 181, 325, 1926; Endokrinolog., 17, 1, 1936.
27. BEST e CAMPBELL. Journ. of Physiol., 86, 190, 1936.
28. DINGEMANSE. Endokrinol., 17, 292, 1936.
29. DEUEL jr. H. Journ. of biol. chem., 105, 1920, 1934.
30. Löw e KRCMA. Wien. Arch. inn. Med., 24, 455, 1934.
31. MAGISTRIS. Wien. klin. Wochenschr., 1933, II, 908.
32. HOLWEG W.: Klin. Wochenschrift, 1934, II, 92.
33. KODÍCEK-SUBRT. Prednaska v endokrinolog. spol., 1938.

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA
E METODOLOGIA CLINICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI CATANIA
diretto dal Prof. GINO MELDOLESI

Studi sulla miobilina

Su la presenza di miobilina nelle feci di soggetti normali e patologici. Variabilità dei fenomeni di fluorescenza da miobilina (evidenza, intensità) in rapporto a variazioni del pH

per

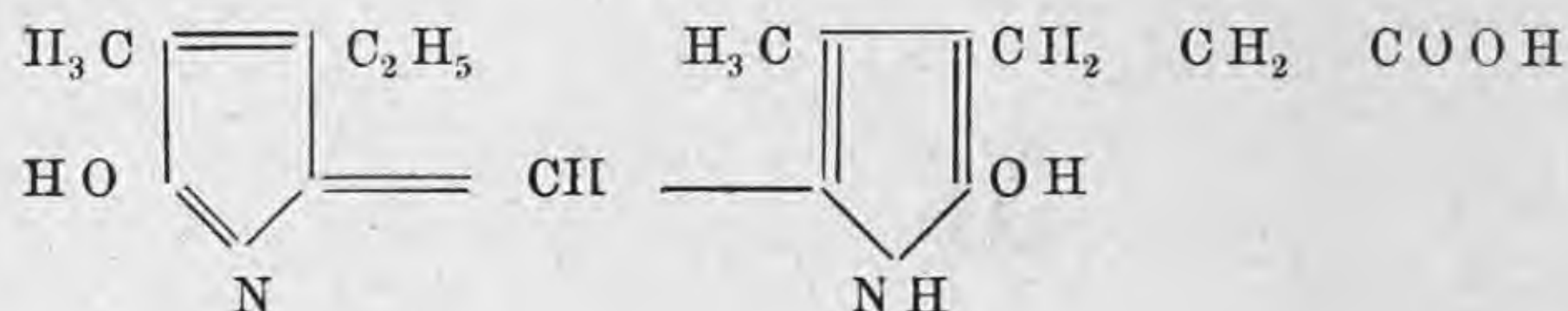
PIETRO STEFANUTTI aiuto e libero docente — DOMENICO FERRARA ass. volontario — FILIPPO RICCIARDOLO allievo interno

Le conoscenze sulla chimica e sulla fisiopatologia dei pigmenti biliari sono state notevolmente approfondite in questi ultimi anni per opera di Meldolesi. Questo A. infatti è riuscito a dimostrare che, fra i pigmenti biliari, accanto a quelli finora conosciuti, rappresentati dalla bilirubina e dai suoi prodotti di degradazione, bisogna considerare altri, anche essi di origine biliare, anche essi presenti tanto nell'individuo normale quanto in stati patologici, ma che non danno positiva nessuna delle comuni reazioni caratteristiche (chimiche, fisico-chimiche), e che sono rappresentati dalla *bilifuscina* e dai suoi prodotti di degradazione. Pigmenti di tale famiglia si riscontrano circolanti nel siero di sangue, nella bile, eliminati attraverso le feci, nel normale e nel patologico. La loro caratteristica è data dal loro modulo strutturale, costituito da due, invece che da quattro, nuclei pirrolici, il che ci dà facilmente ragione del fatto di non dare positive le reazioni dei bilirubinoidi, che hanno tutti come modulo strutturale una catena di quattro gruppi pirrolici (Meldolesi e Siedel).

I pigmenti in parola rappresentano dei prodotti normali del ricambio e sono presenti anche negli individui normali; si presentano però notevolmente aumentati in casi particolari, sia normali (puerperio) che patologici (miopatie primitive), e precisamente quando si verifica una aumentata distruzione o un aumentato ricambio della mioglobina (Meldolesi). Per questo fatto e per la nozione già acquisita, che la mioglobina è formata da un nucleo prostetico

contenente ferro, perfettamente analogo a quello della emoglobina, Meldolesi suppone che tali pigmenti della famiglia della bilifuscina rappresentino dei prodotti del ricambio, normale o patologico, della mioglobina.

Nella serie dei derivati dalla bilifuscina, il pigmento che normalmente si trova nelle feci accanto alla stercobilina e all'urobilina è la *miobilina*, isolata per la prima volta da Meldolesi e che ricerche di questo A., eseguite in collaborazione con Siedel e Moeller, hanno dimostrato identificarsi, nel suo nucleo pigmentario, con la *mesobilifuscina*, vale a dire con un pigmento che sta alla bilifuscina come la mesobilirubina sta alla bilirubina, vale a dire che ne è un prodotto di riduzione. La struttura chimica di tale pigmento è perfettamente chiarita dalle ricerche di Meldolesi, Siedel e Moeller, che ne hanno determinato la formula di costituzione:

```
H3C |===| C2H5         H3C |‾‾‾‾‾| CH2   CH2   COOH
    |   |                  ||    ||
HO   \ /======  CH  ------  \   / OH
      N                      NH
```

I caratteri fisici, fisico-chimici e chimici della *miobilina* sono diversi da quelli della sterco- e dell'urobilina, accanto alle quali essa si ritrova nelle feci. Essa è solubile in metanolo, in etanolo, in acido acetico, in piridina, in cloroformio: precipita in etere, e sopratutto in etere di petrolio: si presenta come un pigmento bruno-rossastro, con punto di fusione a 171° gradi; spettroscopicamente, non dimostra nessuna linea di assorbimento nel visibile, neppure quella caratteristica della sterco- e dell'urobilina, mentre ha un caratteristico assorbimento nella luce ultravioletta, del tutto diverso da quello dei due precedenti pigmenti. Non dà positiva nessuna delle classiche reazioni dei pigmenti biliari: non la Gmelin, non la diazoreazione, non la reazione della paradimetilaminobenzaldeide; neppure positiva dà la reazione del Pentdyopent, che pure presenta una struttura chimica analoga ad esso, vale a dire a due nuclei pirrolici (Fischer). Si può dire anzi che finora nessuna possibilità abbiamo per riconoscerlo attraverso una reazione chimica caratteristica. Il suo riconoscimento finora è stato possibile a Meldolesi e Siedel esclusivamente attraverso il suo isolamento sotto forma di estere, attraverso un complicato metodo di preparazione, e mediante la determinazione del suo caratteristico punto di fusione a 171° e sopratutto del *punto di fusione di una mescolanza di esso e di mesobilifuscina sintetica, che non dimostra nessuna depressione in confronto a quello dei singoli componenti.*

Da un punto di vista clinico, invece, è facile mettere in evidenza la presenza di miobilina approfittando della singolare proprietà, messa in evidenza da Meldolesi, che in estratti di feci, essa dimostra una caratteristica fluorescenza spontanea giallo-verdastra, anche a luce ordinaria incidente, mentre la stercobilina e la urobilina divengono fluorescenti solo dopo aggiunta di sali di zinco. La *fluorescenza spontanea da miobilina tende anzi a scomparire per aggiunta di sali di zinco,* come pure per azione di qualsiasi mezzo (bollitura, trattamento con alcali e con acidi), attraverso il quale si venga a determinare la precipitazione di un legame proteico, che la miobilina, in

natura, convoglia con sè o come combinazione, o, come più probabile, come fenomeno di adsorbimento; legame proteico al quale è dovuta la fluorescenza spontanea, che manca invece alla mesobilifucsina e al suo estere.

Servendosi, per rilevarne la presenza, del metodo di ricerca della fluorescenza spontanea, Meldolesi e collaboratori sono riusciti a darci una notevole quantità di conoscenze intorno alla miobilina; sulla sua presenza nelle feci e sul valore da dare al suo reperto dal punto di vista clinico.

Il pigmento si ritrova in quantità evidente, accanto alla stercobilina e alla urobilina, anche nell'individuo normale: si riscontra notevolmente aumentato nel puerperio normale, durante la degradazione della notevole quantità di mioglobina accumulata nell'utero durante la gravidanza (Meldolesi, De Orchi). notevolmente aumentata anche nelle miopatie primitive con muscolatura ipocromica (Meldolesi, Mariani). Se però si vuole passare ad un giudizio quantitativo, la reazione di fluorescenza non ha finora permesso al Meldolesi di arrivare a proporre un metodo esatto, applicabile alla pratica clinica, come invece è possibile per l'urobilina e per la stercobilina. Tentativi di Meldolesi di stabilire una curva fotometrica di fluorescenza, anche per soluzioni pure di miobilina isolata coi metodi su descritti, hanno dimostrato essere le variazioni di intensità della fluorescenza solo entro piccolissimi tratti della curva fotometrica proporzionali alla concentrazione: ancor più che non per tutti i fenomeni comuni di fluorescenza, il fattore diluizione incide notevolmente sui rapporti di quantitatività, poichè spesso una soluzione di miobilina aumenta la sua reazione di fluorescenza in seguito ad ulteriore diluizione.

Se poi si tenta di trasportare il metodo allo studio diretto degli estratti fecali, l'attendibilità dei reperti in senso quantitativo si fa ancora minore; si ha l'impressione che altri fattori entrino ad influenzare lo svolgersi del fenomeno, fattori di volta in volta variabili e praticamente di difficile determinazione. L'avere stabilito da un lato che la reazione di fluorescenza dipende non già da una propietà intrinseca alla struttura del pigmento, ma bensì ad un suo legame proteico, mentre la sua intensità appare spesso scarsamente in rapporto diretto con la concentrazione del pigmento stesso, poneva in discussione la possibilità che, a parità di concentrazione di pigmento, varie potessero essere le modalità per lo stabilirsi e per il mantenersi del legame proteico. Il problema esigeva uno studio particolare; solamente dopo chiarito questo punto, sarebbe riuscito possibile tentare l'elaborazione di un metodo quantitativo, il quale potesse eseguirsi in condizioni fisicochimiche costanti e determinate, le quali corrispondessero alle condizioni di optimum per la evidenza del fenomeno, in modo da poterlo valutare nel massimo risalto solamente in diretto rapporto con il fattore concentrazione del pigmento.

Lo studio sistematico di tali problemi è oggetto alla presente nota.

Le determinazioni di fluorescenza spontanea sono state fatte estraendo 5 gr. di feci, stemperate in acqua distillata, con 11 cc. di cloroformio e diluendo poi l'estratto cloroformico in alcool a 95° (diluizione in serie con ragione 1:2).

La notazione è fatta, (per analogia con i metodi di determinazione della stercobilina, p. e. Melli) in Unità Terwen, attribuendo una percentuale di 6 U.T. % alle feci che danno fluorescenza solo nell'estratto diluito 1:2; del 12 % a quelli che danno fluo-

rescenza anche nell'estratto diluito 1:4 e così via. Per la identificazione della fluorescenza ci si è serviti, in ambiente completamente buio, di un fascio di luce a raggi paralleli ottenuti, con sistema ottico a doppia lente piano-convessa da una comune lampadina Mignon, diaframmando fino ad un diametro 1,5 m/m.

Vennero eseguite determinazioni in individui sani, ed in malati di sindromi generali varie, distinti nelle seguenti categorie: *normali*, *miopatici*, *cardiopatici*, *varie*.

Diamo qui sotto, notati per 100 gr. di feci (1) e calcolati per la massa di feci emessa in 24 ore (2), i valori della miobilina fecale in Unità Terwen determinati in base alla fluorescenza spontanea.

NORMALI.

Num. del caso	Miobilina (Fluorescenza spontanea) U. T. % (1)	Miobilina U. T. pro die (2)
7	192	77
8	0	0
9	48	72
12	12	29
13	0	0
14	96	134
17	96	77
19	0	0
20	12	17
25	24	35
MIOPATICI		
23	1538	2918
24	3072	6144

CARDIOPATICI.

Num. del caso	Miobilina (Fluor. spont.) U. T. % (1)	Miobilina U. T. pro die (2)	Diagnosi
1	24	50	Miocardite cronica. Doppio vizio mitralico, insufficienza aortica, scompenso.
id.	96	86	
id.	0	0	
32	6	8	Miocardiosclerosi in scompenso cronico.
4	192	278	Aortite luetica in scompenso.
5	192	412	Aortite luetica in scompenso.
6	48	153	Aortite luetica in scompenso.
29	0	0	Miocardiosclerosi.
31	6	7	Vizio mitro-aortico da esiti di endocardite reumatica: compensato.

		Emopatie	
10	0	0	Anemia perniciosa.
11	24	18	Ittero emolitico.
16	768	1690	Anemia secondaria ad ulcera duodenale.
	36		
22	1536	7526	Anemia ipocromica essenziale.
27	24	15	Anemia perniciosa.
		Varie	
15	96	326	Morbo di Basedow.
18	192	460	Artrosi deformante.
21	760	2995	Ascesso polmonare.
26	48	95	Diabete mellito
28	12	20	Epatite in diabetico.
30	0	0	Brucellosi.

La fluorescenza spontanea negli estratti cloroformici di feci si è rivelata presente dunque nell'80 % dei casi esaminati. A parte i valori altissimi riscontrati nei miopatici, i vertici più alti si sono riscontrati in alcuni emopatici e in individui con malattie distruttive (ascesso polmonare); l'assenza di fluorescenza spontanea si è verificata solo in alcuni individui normali, benchè anche nella maggior parte dei normali essa si dimostri, come norma, presente.

Oltre alla determinazione di miobilina (fluorescenza spontanea) si sono fatte contemporaneamente nelle stesse feci, quelle della stercobilina e dell'urobilina (risp. stercobilinogeno, urobilinogeno) usando il più delle volte i due metodi: *A*) quello di Melli (fluorescenza con reattivo di Nencky); *B*) quello di Terwen (reazione della paradimetilaminobenzaldeide).

Riportiamo il rapporto fa le tre determinazioni.

Num. del caso	Miobilina U. T. pro die (1)	Stercobilina (risp.-geno) U. T. pro die		Rapporto		
		Melli (2)	Terwen (3)	(2)/(1)	(3)/(1)	(2)/(3)
			Normali			
7	77	153	100	2	1,3	1,53
8	—	163	82	—	—	2,00
9	72	1228	1843	17,05	25,5	0,68
12	29	921	679	31,7	23,7	1,35
13	—	460	777	—	—	0,6
14	134	1075	—	8	—	—
17	77	153	204	2	2,6	0,75
20	17	67	—	4	—	—
25	35	288	—	8	—	—
			Miopatici			
23	2918	364	3558	0,12	12	0,01
24	6144	768	—	0,12	—	—
			Cardiopatici			
1	50	1689	—	33,8	—	—
id.	86	345	—	4	—	—
32	8	1024	—	128	—	—
4	278	268	—	0,96	—	—
5	412	1612	—	4	—	—
6	153	1228	—	8	—	—

			Emopatie			
31	7	422	—	60	—	—
11	18	1152	—	64	—	—
16	1690	3379	—	2	—	—
22	7526	7526	5644	1	0,75	1,3
27	15	153	—	10	—	—
			Varie			
15	326	1309	—	4	—	—
18	460	1843	900	4	1,93	2
21	2995	748	1404	0,25	0,47	0,53
26	95	1162	—	12,2	—	—
20	20	170	—	8,6	—	—

Salvo nel caso 23 il cui reperto convalida quelli di Mariani, si ha nelle esperienze nostre una discreta concordanza fra il metodo Melli e quello Terwen per la determinazione della stercobilina.

Quanto però a noi più importa è il rapporto tra stercobilina e miobilina (rapporti 2 : 1 e 3 : 1 delle tabelle), esso appare generalmente superiore all'unità: scende al di sotto dell'unità solo nei nostri casi di malattie distruttive, in qualche caso di cardiopatia e di emopatia; in misura veramente marcatissima, nei casi di miopatie. Normalmente cioè la eliminazione di miobilina appare di molto inferiore (stando alle unità convenzionali e al metodo da noi adottato) alla eliminazione di stercobilina: il rapporto si inverte però nelle miopatie ed in qualche altro caso come si è citato.

***

Constatata nella maggior parte degli individui esaminati la presenza di una fluorescenza spontanea negli estratti cloroformici delle feci, intensa sopratutto nelle miopatie e in notevole quantità nei miopatici, in piena concordanza con quanto osservò Meldolesi, non poteva non colpire la grande variabilità osservata da caso a caso riguardo alla intensità di tale fluorescenza, vale a dire degli indici di fluorescenza degli estratti stessi. Sorgeva spontanea a questo punto la domanda se tale fatto rispecchiasse quantitativamente una realtà fisiologica, se cioè in realtà il ricambio mioglobinico fosse soggetto a variazioni notevoli anche da individuo a individuo, oppure se, invece, non fosse la nostra metodica insufficiente, perchè influenzata da fattori capaci di eccitare, da caso a caso, diversamente la fluorescenza spontanea.

Il Meldolesi ammette che la caratteristica fluorescenza che negli estratti alcool-cloroformici delle feci segnala la presenza della miobilina sia dovuta ad un legame pigmento-proteico. In vista di ciò ci siamo chiesti se questo legame non fosse influenzato dalle condizioni fisico-chimiche ambientali e specialmente da quelle che particolarmente potessero agire sulla carica elettrica delle proteine. Fra questi fattori in primo luogo andava presa perciò in considerazione la concentrazione idrogenionica.

Nella maggior parte delle feci esaminate abbiamo determinato la concentrazione idrogenionica servendoci di un potenziometro con elettrodo a chi-

nidrone o ad idrogeno, a seconda del caso (pH superiore o inferiore a 8). Determinazioni sono state eseguite anche sulle stesse feci diluite in acqua dopo estrazione cloroformica ed inoltre aggiungendo ad esse soluzioni tampone (miscela di fosfato M/3, cc. 40 su 50, ai quali venivano portati i 5 gr. di feci prima dell'estrazione cloroformica) si è cercato di variare tanto in senso acido quanto in senso alcalino il pH delle feci stesse.

Anche queste varie miscele, dopo controllo del pH col potenziometro, venivano estratte in cloroformio e saggiate con la solita metodica per la presenza di fluorescenza sia spontanea che da sali di zinco.

Come si può rilevare dalla tabella seguente, in cui sono contemplati dati riferentisi a solo materiale non trattato con miscele tampone, non sembra esservi un nesso tra la reazione attuale delle feci e la intensità della fluorescenza spontanea da contenuto in miobilina.

Ci sia permesso qui, per inciso, ricordare quanto era stato già visto da Greppi (*Folia Clinica chimica e microscopica*, vol. I, 1926), che cioè il pH delle feci oscilla intorno al punto neutro: massima acidità pH 5,17; massima alcalinità pH 8).

CONTENUTO IN MIOBILINA E pH DELLE FECI AL NATURALE.

Num. del caso	Miobilina U. T. %	pH feci
24	3072	6,76
23	1538	6,38
22	1536	7,54
16	768	7,88
21	760	5.80
7	192	6.95
4	192	6,95
5	192	5.17
18	192	7,10
14	96	7,35
17	96	6,92
1	96	—
15	96	—
9	48	7,93
6	48	—
26	48	—
25	24	—
1	24	—
11	24	5,69
27	24	—
12	12	6,35
20	12	5,67
28	12	—
31	6	—
32	6	—
8	0	6.42
13	0	7.05
19	0	6,15
16	0	—
29	0	—
10	0	8
30	0	—

L'aggiunta della soluzione tampone (M/3) in notevole quantità (cc. 40 per 5 gr. di feci) rivelò, attraverso le successive misure di pH, quanto sia difficile, in genere, variare la concentrazione idrogenionica delle feci dai suoi valori iniziali. Per comodità di ricerca ci si dovette attenere alle proporzioni feci-tampone sopra indicate, accontentandoci di avere a volte spostamenti minimi della concentrazione idrogenionica. L'esperienza però ci ha dimostrato ciononostante che, variando il pH, venivano sempre a variare, per quanto non sempre con unità di indirizzo, i valori determinabili di miobilina e spesso anche di stercobilina degli estratti cloroformici, come appare dal seguente quadro sinottico.

TITOLO DI MIOBILINA DETERMINATA IN UNITÀ TERWEN %.

Num. del caso	Feci al naturale		Feci tamponate			
			Massimo		Minimo	
	pH	U. T. %	pH	U. T. %	pH	U. T. %
16	7,88	768	6,70	192	8	96
21	5,80	768	5,30	768	7,55	768
7	6,95	192	7,20	768	8,10	192
4	6,95	192	7,10	192	6,15	96
5	5,17	192	6,20	768	5,20	96
18	7,10	192	6,93	96	7,90	0
14	7,35	96	7	384	7,90	96
17	6,92	96	6,40	12	8	0
3	7,93	48	5,90	92	7,15	24
11	5,69	24	6,65	24	7,70	6
12	6,35	12	6,40	12	7,47	12
20	5,67	12	7	96	7,55	24
8	6,42	0	6,78	6	—	—
13	7,05	0	—	0	—	0
19	6,15	0	7,40	12	5,55	0
10	8	0	—	0	—	0

TITOLO DI STERCOBILINA DETERMINATA IN UNITÀ TERWEN %.

Feci al naturale		Feci tamponate			
		Massimo		Minimo	
pH	U. T. %	pH	U. T. %	p. H	U. T. %
7,88	1536	6,70	384	8	192
5,80	192	7,55	384	5,80	192
6,95	384	7,20	768	8,10	384
6,95	192	6,36	768	6,80	96
5,17	768	5,20	1536	6,20	768
7,10	768	6,93	368	6	184
7,35	768	7	1536	7,90	768
6,92	192	6,40	96	5,75	12
7,93	768	8,20	768	7,15	392
5,69	1536	5,95	1536	7,70	1536
6,35	384	6,78	384	7,47	192
5,67	48	7	192	7,55	96
6,42	192	6,48	192	7,14	96
7,05	192	7,20	768	7	192
6,15	192	7,40	384	7,75	192
8	192	7,20	384	7,42	96

È agevole riscontrare che le variazioni di pH prodotte con l'aggiunta di tamponi non hanno effetto univoco. (Effetto nullo si ebbe per il titolo della miobilina nel caso 21 e per quello della stercobilina nel caso 11).

Le due tabelle seguenti elencano i casi in cui, con i tamponi, si ebbero variazioni in aumento o in sola diminuzione rispetto ai titoli determinabili negli estratti da feci semplicemente diluite.

MIOBILINA.

Variazione in aumento			Variazione in sola diminuzione		
Caso	pH delle feci originarie	pH a cui si ebbe la variazione	Caso	pH delle feci originarie	pH a cui si ebbe la variazione
7	6,95	7,20	16	7,88	8
5	5,17	6,20	18	7,10	7,90
14	7,35	7	17	6,92	6,40
9	7,93	5,90			
20	5,67	7			
8	6,42	6,78			
19	6,15	7,40			

STERCOBILINA

Caso	pH delle feci originarie	pH a cui si ebbe la variazione	Caso	pH delle feci originarie	pH a cui si ebbe la variazione
21	5,80	7,55	16	7,88	6,70
7	6 95	7,20	18	7,10	6,93
4	6,95	6,36	17	6,92	6,40
5	5,17	5,20			
14	7,35	7			
20	5,67	7			
13	7,05	6,20			
19	6,15	7,40			
10	8	7,20			

Da quanto sopra, è evidente che, variando il pH, si verifica una modificazione in più o in meno non solo dei valori determinabili di miobilina ma anche di quelli di stercobilina (o per meglio dire delle quantità rivelabili coi nostri metodi). La nostra constatazione spiega anche in parte le frequenti discordanze di valori che si osservano tra i metodi comunemente usati per il dosaggio della stercobilina.

È la serie dei fenomeni da noi registrati indice di un variare delle quantità che vengono estratte col cloroformio oppure sono indice di modificazioni fisico-chimiche delle biline stesse per cui varia il loro potere di fluorescenza sia spontaneo che per sali di zinco?

Per rispondere a questa domanda abbiamo sottoposto a variazioni di pH non già le feci stesse ma gli estratti di feci. L'estratto cloroformico venne evaporato nel vuoto, quindi ripreso con acqua distillata ed aggiunto a varie miscele-tampone; poi nuovamente estratto e diluito in serie scalari, come dianzi si è detto.

Si riportano qui sotto i titoli di due esperienze eseguite con feci provenienti in giorni diversi dallo stesso individuo.

pH	Miobilina U. T. %	Stercobilina U. T. %
5,55	96	48
7,07	768	96
8	192	96
9	96	12
5,59	24	12
6,94	576	192
7,25	24	48
8	—	24

La massima fluorescenza spontanea e la massima fluorescenza da sali di zinco si hanno, colla tecnica su citata, per quelle frazioni che sono state portate ad un pH vicino al punto neutro (7,07 e 6,94). Al di sopra ed al di sotto di questo punto si verifica una netta diminuzione di ambo le fluorescenze, analogamente a quanto ha assodato il Fink per la fluorescenza delle porfirine. Se eguale netto effetto non venne ottenuto tamponando la massa delle feci brute non è improbabile che questo possa dipendere dalla complessa costituzione minerale ed organica delle feci, dalla quale non è improbabile derivi un effetto da sali e da proteine sui punti isoelettrici dei pigmenti in parola.

Conclusioni.

Estraendo con cloroformio feci di individui sia normali che patologici, ammalati di malattie varie, nella massima parte dei casi si osserva la presenza di una fluorescenza spontanea alla luce normale. La intensità di tale fluorescenza diminuisce gradatamente, fino a scomparire, se si procede a diluizioni progressive in serie.

La intensità di tale fluorescenza degli estratti fecali, la quale è dovuta alla presenza di *miobilina*, si dimostra però in rapporto, oltre che con la concentrazione del pigmento, con la concentrazione idrogenionica delle feci. Non si tratta però di una dipendenza basata su di un rapporto di natura semplice, nel senso che basti variare il pH fecale per veder variare l'intensità di fluorescenza da miobilina dell'estratto fecale; con ogni probabilità, se si altera mediante tamponi minerali il pH della massa fecale bruta, si vengono a suscitare reazioni secondarie, che incidono profondamente, a loro volta, sullo stato fisico-chimico del complesso pigmento-proteico, al quale la fluorescenza spontanea è dovuta. Però, se si porta a secco l'estratto cloroformico delle feci e il residuo, contenente la miobilina, si scioglie in acqua distillata e si tampona variamente, allora si viene a mettere nella massima evidenza il fatto che, per la stessa quantità di pigmento, la massima fluorescenza si ottiene con un pH che oscilla intorno al punto neutro, mentre la fluorescenza si vede progressivamente diminuire quando ci si sposta verso le zone acide o alcaline.

Per il dosaggio della miobilina nelle feci con il metodo della fluorescenza spontanea, è perciò indispensabile tamponare a pH-7, con soluzione

M/15 di fosfati, il residuo secco dell'estratto cloroformico di feci, ridisciolto in acqua distillata.

Lo stesso accorgimento è consigliabile anche per la determinazione della stercobilina, con il metodo della fluorescenza da sali di zinco.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno potuto dimostrare la presenza di fluorescenza spontanea giallo-verdastro da miobilina nella massima parte degli estratti cloroformici di feci di individui tanto normali quanto patologici.

L'intensità di tale fluorescenza spontanea si dimostra in stretta dipendenza col pH del mezzo: altrettanto dicasi per la fluorescenza verde che, per aggiunta di sali di zinco, presentano sia la stercobilina che l'urobilina.

L'optimum al quale l'intensità di fluorescenza spontanea *coeteris paribus*, si dimostra massima si trova intorno a pH-7.

BIBLIOGRAFIA.

Meldolesi G. D. m. W., 44, 1654, 1937.
Id. Relazione al 44° congr. med. int., Roma, 1938.
Id. Bull. Soc. med. chir., 7, 184, Catania, 1939.
Meldolesi e Siedel. Hoppe-Seilers Ztschr. f. physiol. Chemie, 259, 137. 1939.
Siedel e Moeller. Ibid., 259, 113, 1939.
De Orchi. Bull. Soc. med. chir., Catania, 1939.
Mariani. Policlinico, Sez. Medica, 1939.
Finck. Bioch. Ztschr., 211, 65, 1926.

III.

Pio Istituto di S. Spirito ed Ospedali di Roma
Divisione Medica dell'Arcispedale di S. Giacomo in Augusta.
Primario: Dott. Alfredo Parlavecchio.

Considerazioni ed osservazioni sui metodi di cura delle leucemie croniche e sulle modificazioni ematologiche indotte dalla radioterapia nelle mielosi leucemiche (1)

Dott. Alfredo Parlavecchio.

Tutte le affezioni ad etiologia ignota dispongono di solito di un ricco arsenale terapeutico e quindi le leucemie non si sottraggono a questa legge comune. Riguardo all'efficacia di questi mezzi di cura è giustificato però da parte dei medici un discreto pessimismo.

A proposito della leucemia mi limiterò a ricordare soltanto gli inutili tentativi fatti con l'organoterapia (milza, midollo osseo, ghiandole linfatiche) da Bozzolo, Eichorst, ecc., col chinino (Vogel, Bing, ecc.), col fosforo (Fox, Broadbent, ecc.), col ferro, con l'olio fosforato, con le iniezioni intraparenchimatose di arsenico nella milza (Mosler), con le trasfusioni sanguigne, con le inalazioni di ossigeno (Strumpell), con l'inoculazione della malaria, con la piretoterapia, con le tubercoline (Allaria, ecc.), con l'uso di tossine difteriche o streptococciche, col salvarsan, con l'idroterapia fredda (Niemeyer), con la piperina, con l'olio di eucalipto, con vari sieri, ecc. Konnecke avrebbe ottenuto buoni risultati con le iniezioni endovenose di nucleinato di sodio.

Attualmente resistono alle critiche e al tempo soltanto l'arsenico, il benzolo, le sostanze radioattive (radium, mesotorio, torio x) e sopratutto le cure röentgen.

Esamineremo brevemente il valore di questi ultimi mezzi di cura specialmente a proposito delle leucemie mieloidi croniche e ci fermeremo anche su quanto concerne la splenectomia, sulla quale è tornato recentemente ed autorevolmente il Ferrata.

Preliminarmente occorre ricordare che:

1) un processo infettivo acuto suole determinare la transitoria remissione, più o meno completa, delle alterazioni ematologiche proprie delle leucemie (noi stessi abbiamo osservato in due casi un tale fenomeno);

2) nelle leucemie si possono verificare spontaneamente transitorie re-

(1) Sette dei casi riportati nel presente lavoro furono studiati dall'A. nel periodo 1920-1921 nella R. Clinica Medica di Roma, allora diretta dal prof. Vittorio Ascoli, e costituirono argomento per la tesi di laurea alla quale fu aggiudicato il premio Girolami.

missioni del quadro ematoligico, le quali possono far credere a guarigioni spontanee.

Questi due dati di fatto hanno illuso qualcuno di poter ottenere delle guarigioni (con proteinoterapia, malarizzazione, ecc.) in determinati casi.

I. - ARSENICO.

Esso a piccole dosi esplica azione stimolante sull'emopoiesi e ad alte dosi inibisce tale funzione, specialmente per quanto si riferisce agli elementi della serie bianca.

Nelle leucemie si adoperano perciò le forti dosi le quali hanno effetto benefico, per quanto transitorio, sul quadro clinico e su quello ematologico.

Seguendo le idee di Rummo si preferisce l'arseniato di sodio per via parenterale, in dosi progressivamente crescenti che vanno da 1 milligrammo a tre centigrammi pro die. La cura è intervallata da periodi di riposo.

Noi ci siamo serviti con uguale vantaggio dell'arsenito di potassio e anche del cacodilato di sodio al 25 % per via intramuscolare o intravenosa (serie di 12 iniezioni, praticate a giorni alterni o tutti i giorni, secondo la tolleranza, seguiti da 20-30 giorni di riposo).

Altri AA. preferiscono somministrare il liquore arsenicale di Fowler (fino a 40 gocce al giorno) per via orale.

II. - TORIO

Esso è stato largamente sperimentato e dalle esperienze dei vari AA. si possono trarre le seguenti conclusioni di indole generale:

1) Il torio non rappresenta un mezzo di cura specifica delle leucemie in quanto agisce solo in via sintomatica;

2) i suoi effetti sono incostanti, oltre che transitori, ed espongono il malato a gravi pericoli;

3) il miglioramento suole essere caratterizzato da riduzione del volume della milza e delle ghiandole linfatiche e da diminuzione dei leucociti, specialmente delle forme immature.

Ed ecco l'opinione di qualche Autore:

Grund, Meseth, Rosenow, Plesch, Bickel, ecc., non hanno notato miglioramenti apprezzabili; Turk ha avuto risultati scarsi e raccomanda la prudenza nell'uso del torio; Sisto non può lodarsi del metodo.

Hahn ha ottenuti risultati mediocri; Klemperer ed Hirschfeld utilizzando il torio in diversi casi, notarono che in uno di essi al miglioramento seguì un rapido peggioramento seguito da morte; Nowacynski, in seguito all'uso di forti dosi adoperate in due casi (17 iniezioni per ogni malato, a dosi variabili da 200.000 ad 1.000.000 U. M. per ogni fiala) di leucemia mieloide, notò rapidissima diminuzione del numero dei globuli bianchi ed aumento dell'eliminazione dell'acido urico;

Nagelschmidt assoggettò un paziente, affetto da leucemia mieloide, ad iniezioni endovenose di torio; dopo la prima iniezione i globuli bianchi scesero da 314.000 a 33.600 nello spazio di 16 ore, mentre la milza alla palpazione dava l'impressione di una poltiglia viscosa (!). Praticata una seconda iniezione di 4.000.000 di U. Masche i fenomeni molesti accusati dal malato scomparvero (!).

Da qualche A. il torio è stato usato anche per via orale (75-150 U. E. al giorno) con scarsi risultati.

*
* *

Poche notizie si hanno sull'uso (raro) del radium e del mesotorio nella cura delle leucemie.

Renon, Degrais, Thibaut, Desbois, ecc., vantano però le applicazioni di radio sulla regione splenica.

III. - BENZOLO.

Fu introdotto nella cura delle leucemie da Korany in seguito alle osservazioni di Selling il quale potè dimostrare che l'intossicazione benzolica determina aplasia degli organi emopoietici. Questo metodo di cura ha una ricchissima letteratura non molto concordante nei risultati. In un primo tempo ci furono molti entusiasmi (Kiralyfi, Stein, Tedesko, Eppinger, Deutsch, ecc.) freddati poi da numerose opinioni sfavorevoli (Klemperer, Pappenheim, Hirschfeld, Neuman, Turk, Prusik, Mohs, Klein, Babonneix, Krokiewicz, Reggiani, Ronchetti, ecc.).

Tutti sono però d'accordo nel riconoscere al benzolo una semplice azione transitoria e sintomatica e nel ritenere che la cura non sia scevra di pericoli anche gravi e rapidamente mortali.

Le esperienze eseguite da Klemperer ed Hirschfeld sui conigli dimostrarono che nei detti animali si ha diminuzione numerica dei globuli bianchi, riduzione di volume della milza, atrofia del midollo osseo, necrosi del rene e del fegato, diminuzione del peso corporeo.

Nei pazienti venuti a morte per intossicazione benzolica è stato notato che l'azione tossica del farmaco si esplica a carico di tutti gli organi e sistemi dell'economia.

A carico del sangue e degli organi emopoietici si ha non solo un'azione leucolitica e leucotossica, ma una spiccata azione distruttiva a carico di tutti gli organi emopoietici.

E Boni, cui si associa Molczanow, osserva che il benzolo distrugge non solo i globuli bianchi immaturi, per i quali non sembra possieda speciale elettività, ma specialmente i polinucleati. Secondo detto A. l'azione distruttiva è più netta sugli elementi bianchi circolanti che non su quelli che risiedono nel midollo.

Alla cura benzolica vengono addebitati altri inconvenienti: nausee, disturbi dispeptici, albuminurie, emorragie, ecc..

Molti pazienti si sono dimostrati refrattari ad essa, oppure il vantaggio iniziale in altri ottenuto non si è più verificato in seguito, persistendo nella somministrazione del farmaco.

Nè ancora si possiede un esatto od unico criterio sul suo modo e grado di azione in rapporto alla dose somministrata; occorre quindi, caso per caso, saggiare la sensibilità individuale.

Carpi Klein, Billings. ecc., notano che la terapia col benzolo si dimostra più attiva in quei leucemici che siano stati previamente trattati con la roentgenterapia; altri (Rodelius, Aubertin, e Parvu, ecc.) usano il benzolo quale mezzo di cura complementare della roentgenterapia.

In un caso Rodelius vide diminuire i globuli bianchi da 228.000 a 9.000

dopo somministrazione di 350 capsule (da gr. 0,50 l'una) di benzolo; Kay Jespersen in un altro caso osservò diminuzione dei leucociti da 250.000 a 61.000, miglioramento dello stato generale, aumento delle emazie da due milioni a 2.350.000. Nessuna diminuzione di volume osservò in principio a carico del fegato e della milza. La riduzione del loro volume si ebbe in seguito, in coincidenza con nuova diminuzione dei globuli bianchi, i quali scesero a 5.000, e con la comparsa di emorragie. Persistendo nella cura i leucociti risalirono a 300.000, si ebbero nuove emorragie, vomito e morte nel corso di pochi giorni.

In un caso di Neumann al miglioramento iniziale seguì rapido peggioramento dello stato generale con leucopenia (200), emorragie e morte. Casi analoghi sono descritti da Spiegler, Carpi, ecc..

Al contrario Denidow, Betke, Lyachowshy, Moltschanoy, Lutschewisky, Lebedew, Skorodumow, De Crespigny, Aubertin e Parvu, ecc., registrano nella loro casistica dei miglioramenti più o meno spiccati, ma sempre transitori. È da tener presente però che nei casi favorevoli si ebbe sempre il miglioramento dello stato generale, l'aumento del numero delle emazie e la diminuzione numerica dei leucociti, ma furono incostanti la diminuzione di volume del fegato e della milza ed il miglioramento del quadro ematologico, nel senso cioè dell'aumento degli elementi bianchi maturi a scapito degli immaturi.

Nella mia esperienza (12 casi) il benzolo, adoperato con prudenza, si è dimostrato qualche volta utile quale mezzo di cura complementare della röentgenterapia, che è di gran lunga preferibile.

Tra una serie e l'altra di applicazioni röentgen può essere utile ricorrere al benzolo onde mantenere il più a lungo possibile il miglioramento con esse ottenuto.

Circa le dosi, a parte la tolleranza individuale ed i dati forniti dai necessari e frequenti controlli ematologici, esse oscillano tra due e 4 grammi pro die (in capsule di gelatina contenenti ciascuna benzolo ed olio di ulivo aa. gr. 0,50).

La durata della cura va stabilita caso per caso in rapporto ai dati dell'osservazione clinica, ricordando che il benzolo ha azione cumulativa.

IV. - Raggi Roentgen.

Nessuno attualmente considera questo metodo di cura come specifico delle leucemie, per quanto alcuni AA. vantino delle vere e proprie guarigioni o delle remissioni della durata di parecchi anni.

Beclére ed Henry Beclére assoggettarono alla cura 93 p. affetti da leucemia mieloide cronica e 12 di leucemia linfatica. Quattro p. appartenenti a quest'ultimo gruppo e seguiti dal 1904 al 1913 guarirono completamente; in tutti gli altri p. (forme mieloidi e linfatiche) si ebbe un notevole miglioramento con sopravvivenza di circa 6 anni.

Nessun risultato ottennero, come del resto è a tutti noto, in 5 casi di leucemia acuta.

Stengel e Pancoast, riferendo su 40 casi da loro trattati con la röentgenterapia, asseriscono di aver ottenuto in genere buoni risultati, specialmente migliori quelli tardivi ottenuti nelle forme linfatiche.

Decastello, Joachim e Kiemboch, in base a larghissima esperienza, af-

fermano che i risultati favorevoli si verificano nel 70 % dei casi di leucemia linfatica e nel 90 % di leucemia mieloide.

Labbé ottenne un miglioramento che si prolungò per tre anni; Milani, Schlect e Guarini poterono seguire negli stessi infermi i benefici effetti della cura per 8 anni, Gortan e Klineberger per 7, Rieder per il lungo periodo di 14 anni.

Nei 12 casi di leucemia mieloide cronica da me osservati i risultati favorevoli si protrassero da 3 a 5 anni. Bignami non crede che la radioterapia possa servire a prolungare la vita dei p.

Favorevoli alla röentgenterapia sono le opinioni di Turk, di Rosenow, di Klein, di Billings, di Renon, Desgrais, Desbouis, di Schilling, di Aubertin e Parvu, di Rafalsky, di Morawitz, di Mhor e Staehelin, di Childs, di Dunn, di Hell, di Eichorst, di Strumpell, di Kerron, di Carpi, di Milani, di Laubry e Bordet, di Bozzolo, di Senn, di Attily, di Guarini, di Ferrata, di Di Guglielmo, di Bignami, di Bonanno, di Balli, di Siciliano, ecc..

Molti di questi AA. preferiscono associare o alternare la cura con l'arsenico o col benzolo o, più raramente, col torio.

Beclére, a differenza di altri AA., sostiene che non esistono casi di leucemia mieloide refrattari alla röentgenterapia. Secondo Laubry e Bordet gli insuccessi riferiti sono dovuti a non adatta applicazione del metodo di cura.

Circa il meccanismo di azione dei raggi X in generale gli studi di Heineke, di Arneth, di Helber, di Linser, di Schwarz, di Quadrone, di Gramegna, di Caffaratti, di Krause, di Ziegler, di Aubertin e Beaujard, di Casati, di Vallebona, di Capocaccia, di Ancona, Serio, Sgroi, ecc., portano luce sull'argomento.

Caffaratti nota nei soggetti normali esposti all'azione dei raggi X (radiologi) diminuzione degli eritrociti, oligocromemia centrale, anisocitosi, leucopenia con diminuzione dei granulociti e linfocitosi relativa.

Heineke dimostra sperimentalmente che 24 ore dopo l'applicazione dei raggi X sulla milza scompare il tessuto linfoide, il quale dopo un certo tempo si rigenera; lo stesso fenomeno si verifica nelle ghiandole linfatiche.

Nel midollo osseo, secondo Casati, verrebbero ad esser colpiti per primi gli elementi linfatici, quindi i mieloidi ed infine gli elementi a tipo polimorfo.

Secondo Capocaccia, Vallebona, ecc., gli emoistioblasti e gli istiociti sarebbero gli elementi più resistenti.

Le ricerche di Ancona, Serio, Sgroi, ecc., hanno stabilito in via sperimentale che i raggi X inducono dapprima nel sangue leucocitosi con mielocitosi e polinucleosi e secondariamente leucopenia.

Nell'uomo da tre a cinque ore dopo l'applicazione dei raggi si verifica leucocitosi con polinucleosi neutrofila della durata di circa 24 ore. Alla leucocitosi segue leucopenia. Dalle ricerche citate risulta che gli eritrociti sono più resistenti dei globuli bianchi e che le piastrine sono gli elementi più sensibili ai raggi X. Secondo Piergrossi la radiosensibilità di una cellula è tanto maggiore quanto minore è la durata della sua vita normale.

Ollino ritiene che i raggi determinino la formazione nel sangue di una röentgenleucotossina la quale agirebbe secondariamente sul midollo osseo.

Fin dal 1921, nel lavoro sulla cura delle leucemie presentato come tesi di laurea, emisi l'ipotesi della formazione di una roentgenleucolisina, senza peraltro poterne dare la dimostrazione.

In ciò ero stato preceduto da Curschmann e Caupp i quali avevano accennato alla ipotesi di una leucotossina da raggi, la cui esistenza era stata successivamente negata da Klieneberger e Zoeppritz. Malgrado le ricerche di vari AA. (Gosio, Milani, Lusena, ecc.), la questione è ancora controversa.

Come risulta dalla esauriente relazione di Bignami al IX Congresso Italiano di Radiologia del 1930 e dalle importanti comunicazioni fatte in tale sede da Siciliano, Ferrata, Milani, ecc., le favorevoli modificazioni ematologiche indotte dai raggi X nelle leucemie croniche sono le seguenti:

A carico degli elementi della serie rossa si ha aumento delle emazie e dell'emoglobina; il fenomeno è più marcato nelle forme mieloidi che nelle linfatiche. Sogliono scomparire le forma giovani e l'aniso e poichilocitosi.

La resistenza globulare si modifica assai poco (L. Sforza).

A carico degli elementi della serie bianca si ha:

Dopo deboli applicazioni di raggi X si determina rapido aumento di essi, seguito da notevole diminuzione che suole, secondo i casi, avere una certa durata.

Il fenomeno è più evidente nelle leucemie mieloidi che nelle linfatiche, però suole attenuarsi nelle applicazioni successive.

Gli elementi immaturi diminuiscono più o meno rapidamente in rapporto alla tecnica di irradiazione ed alla dose impiegata, nonchè in dipendenza della sensibilità del soggetto.

A volte la loro ricerca richiede l'impiego del metodo di arricchimento (centrifugazione) proposto da Villa e Callerio.

Heinecke sostiene che i raggi X siano dotati di azione elettiva per gli elementi immaturi della serie bianca.

Nelle forme mieloidi alla diminuzione degli elementi immaturi fà riscontro l'aumento di leucociti maturi.

Nei casi gravi si verifica il fenomeno inverso.

I linfociti sogliono aumentare (dato non frequente secondo Bignami), mentre è vario il comportamento dei monociti.

Nelle forme linfatiche è più spiccata la diminuzione numerica che non le modificazioni qualitative della formula ematologica. Suole essere costante la diminuzione delle piastrine.

È di prognosi severa la persistenza in circolo di numerosi emoistioblasti ed emocitoblasti, malgrado un congruo trattamento roentgenterapico.

I primi (emoistioblasti) sarebbero meno sensibili alla radioterapia (Bignami) e lo stesso dicasi per i mieloblasti basofili.

Secondo Bonanno sarebbe anche indice di miglioramento lo aumento dei polinucleati eosinofili e basofili.

Per questo A. avrebbero cattivo significato prognostico l'accentuarsi dell'anemia ed il ritorno in circolo di elementi immaturi; non avrebbe invece importanza il comportamento (in seguito alla radioterapia) numerico dei globuli bianchi.

In definitiva l'azione dei raggi X sarebbe dovuta, nelle leucemie, ad inibizione dell'attività proliferativa degli elementi immaturi del sangue; si tratterebbe perciò non di una cura causale, ma di un mezzo che permette di regolarizzare l'attività generatrice dei globuli bianchi (Siciliano).

In corrispondenza col miglioramento del quadro ematologico si osserva la riduzione del volume del fegato, della milza e delle ghiandole linfatiche.

Questi fenomeni sono meno marcati nei casi già trattati.

Durante le irradiazioni è stato notato (Quadrone, Villa, ecc.), un aumento dell'eliminazione con le urine di acido urico e fosforico; Bignami ritiene che una tale ricerca sia di scarsa utilità. Riguardo alla questione se i raggi X esplichino soltanto un'azione locale (cioè sulla sede di applicazione) o anche un'azione a distanza si è ormai d'accordo nel ritenere che si verifichino entrambi questi meccanismi (Siciliano, ecc.); Milani ha dimostrato poi delle alterazioni ematologiche secondarie ad applicazioni radioterapiche praticate sulle ghiandole a secrezione interna.

La remissione (non scomparsa) della sintomatologia leucemica in seguito alla röentgenterapia suole durare circa 6 mesi; la diminuzione dei leucociti avviene a crisi (Milani) e l'azione dei raggi X non è solo immediata, ma anche tardiva (crisi leucolitiche analoghe a quelle che possono verificarsi anche spontaneamente).

Tutti gli AA. consigliano, circa le dosi, di individualizzarle (Milani, Bignami, Siciliano, Attily, ecc.), e Ferrata con Stengel e Pancoast ritiene opportuno di ripetere le applicazioni con frequenza.

Non può esservi dubbio circa la necessità, durante e dopo il trattamento dei raggi X, di praticare frequenti esami ematologici dei pazienti, non perdendo di vista il loro stato generale. Secondo la mia esperienza questi controlli rappresentano la miglior garanzia a ben condurre la cura e devono guidare il radiologo circa la tecnica e le dosi delle irradiazioni. Le norme a questo proposito dettate dai vari AA. io credo debbano conservare un valore di semplice schema di approssimazione.

Wetterer e Gortan adoperano le piccole dosi ed irradiano per ogni ciclo di cura il fegato, la milza, le ghiandole linfatiche e le ossa lunghe.

Kiemboch preferisce non irradiare queste ultime.

Beclére, Solomon, ecc., usano le dosi medie, applicando 1/3 o 1/4 di D. E. per ogni campo; Rosenthal preferisce le dosi forti.

Io ho sempre adottato il sistema di far praticare due o tre applicazioni (dosi deboli o medie, secondo i casi) di prova e di non farle ripetere prima che fossero passati 8-10 giorni, durante i quali il quadro ematologico non suole più presentare brusche oscillazioni.

In qualche p. le applicazioni produssero astenia, vomito, cefalea, anoressia, ecc., della durata di qualche giorno. In un caso la cura determinò il quadro di una leucemia acuta.

Indipendentemente dalle dosi non tutti i p. ottennero risultati favorevoli ugualmente rapidi e costanti: le recidive richiesero sempre l'uso di dosi maggiori ed una più frequente ripetizione dei cicli di cura con vantaggi sempre meno evidenti ed alla fine anche con peggioramento dello stato generale (presenza di emorragie, anemia grave, febbre) e del reperto ematico.

V. - Splenectomia.

Nel passato alcuni AA. (Ziegler, ecc.), ritennero che la splenectomia, da sola o associata alla radioterapia, potesse guarire le leucemie.

Oggi un tale concetto è superato, poichè sappiamo trattarsi di affezioni sistemiche, a carattere iperplastico e di origine ancora ignota, che colpiscono in una delle sue attitudini funzionali un identico tessuto (emopoietico).

Lindner su 30 casi raccolti cita 28 insuccessi (per emorragie, peritoniti, ecc.).

Morawitz, Mohr, Staehelin, V. Ascoli, ecc., si dichiarano contrari ad un tale intervento.

Schilling però riferisce un caso di leucemia nel quale ottenne con la radioterapia la scomparsa del tumore di milza e delle emorragie; il malato sarebbe guarito con successiva splenectomia.

Renon, Degrais e Thibaut, in un caso di leucemia mieloide assoggettato a splenectomia, notarono che dopo l'intervento i globuli bianchi da 27.900 salirono a 70.900. La cura benzolica ottenne che questi giungessero a 143.000, mentre le applicazioni di radio sulla regione splenica vuota permisero la loro discesa a 29.900.

Ferrata, notando come nella leucemia granulocitica prevalga all'inizio la splenomegalia e come questa possa agire sfavorevolmente sulla funzione eritroblastica del midollo osseo determinando un grave stato anemico, ha fatto praticare in qualcuno di tali casi la splenectomia.

I risultati sembrano incoraggianti nel senso che autorizzano la speranza di ottenere una maggiore sopravvivenza dei malati in dipendenza di una più lenta evoluzione della malattia (Di Guglielmo).

OSSERVAZIONI CLINICHE:

CASO I. — D. E., anni 22, maritata.

Gentilizio negativo. Da bambina rosalia e pleurite destra. Mestrui in passato regoiari. 10 mesi fa sposò uomo sano — non ha avuto gravidanze.

Dopo una amenorrea della durata di un mese ha avuta recentemente una metrorragia che l'ha assai anemizzata. Da allora accusa astenia, dolenzia all'ipocondrio sinistro, in corrispondenza del quale ha notato una grossa tumefazione di consistenza dura e frequenti epistassi. Da pochi giorni ha rialzi termici serotini che rimettono con sudore. Il 21 ottobre 1920 entra in clinica.

All'esame generale si nota un notevole pallore della cute e mucose visibili. Discreto lo stato di nutrizione. Nulla di notevole a carico dell'apparato linfoghiandolare e degli organi toracici. A carico dell'addome si nota che il fegato è in alto alla 5ª costola sull'emiclaveare ed in basso deborda 4 dita dall'arco costale. Il suo margine inferiore è liscio, arrotondato, duro, indolente.

La milza raggiunge in alto la 4ª costola sull'ascellare media ed in basso raggiunge il pube; il suo margine interno oltrepassa la linea mediana. La consistenza è dura, la superficie liscia e sono evidenti alla palpazione le due incisure.

Le urine contengono il 0,50 per mille di albumina: nulla di particolare nel sedimento. Cutireazione alla tubercolina positiva.

Gli esami ematologici praticati prima, durante e dopo le applicazioni radioterapiche vengono riferite nella 1ª tabella (1).

---

(1) A proposito della lettura di queste è necessario avvertire che poichè i metamielociti sono elementi che presentano sufficienti caratteri di maturità noi li abbiamo considerati (nelle conte percentuali riportate nelle tabelle) tanto insieme ai polinucleati che separatamente, onde permettere nello stesso tempo al lettore di stabilire la loro differente proporzione nel sangue dei vari pazienti.

Sicchè nella casella relativa ai polinucleati sono riportate globalmente le cifre che esprimono la somma di questi, più l'aggiunta dei metamielociti.

Il computo separato di questi due gruppi di elementi è espresso più in basso con le rispettive denominazioni di polinucleati propriamente detti e di metamielociti. Aggiungiamo che nelle tabelle figurano spesso due esami ematologici compiuti nello stesso giorno per lo stesso malato.

Si tratta di esami praticati rispettivamente prima e dopo l'applicazione roentgen.

TABELLA I

NOME E.D.

Scale del grafico: CORPUSCOLI ROSSI (milioni), EMOGLOB., LEUCOCITI (migliaia)

		1920			1921																								
	DATA →	21·X	1·XI	20·XI	29·XII	12·I	1·II	3·II	21·II	22·II	22·II	23·II	23·III	24·II	25·II	25·II	26·II	26·II	4·IV	11·IV	12·IV	12·IV	13·IV	13·IV	14·IV	14·IV	15·IV	15·IV	16·IV	16·IV
LEUCOCITI	POLINUCLEARI NEUTROFILI	52	50	50	59	63	66½	64	71	67	74	68	71	74	75	69	75	78	82	76	72	84	84	78	82	79	83	76	76	89
	" BASOFILI	6	7	8	3	½	-	1	1	3	-	1½	1	2	-	2	1	2	-	5	4	-	2	2	3	3	3	6	3	-
	" EOSINOFILI	2	2	2	1	½	3	4	3	4	3	4	4	2	3	6	3	3	7	2	9	2	1	5	2	3	-	½	2	3
	MIELOCITI NEUTROFILI	27	26	25	28	29	25	25	19	23	18	20	18	16	16	19	17	15	7	13	6	4	4	7	5	4	3	7	7	2
	" BASOFILI	3	3	3	2	3	4½	4	2½	1	1½	2	4	3	1	2	1	1	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-	1	-
	" EOSINOFILI	-	1	1	½	-	-	-	-	-	½	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MIELOBLASTI	8	8	7	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	LINFOCITI	1	1	2	1½	2	-	1½	2	1	2	2	1	1½	3	1½	3	1	2	-	7	8	7	7	7	8	10	9	8	5
	MONOCITI	1	2	2	1	1	1½	1	½	2	1½	1½	1½	1½	2	1	-	½	1	3	2	2	2	1	1	2	1	1	3	1
	METAMIELOCITI	33	30	25	32	33	16½	18	27	27	15	10	19	20	17	14	22	24	-	11	9	13	7	6	9	7	10	6	8	5
	POLINUCL. PROPR. DETTI	19	20	25	27	30	50	46	44	40	59	58	52	54	58	55	53	54	82	65	63	71	77	72	73	72	73	70	68	84
	EMOISTIOBLASTI	2	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERITROCITI (su 100 leucociti)	EMOCITOBLASTI	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	NORMOBLASTI ORTOCR.ci	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	BASOFILI	1	1	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	CORPI DI CABOT E JOLLY	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	POICHILOCITOSI	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ANISOCITOSI	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	APPLICAZIONE RAGGI			×							×		×	×		×		×				×		×		×		×		×

CORPUSCOLI ROSSI - - - - - - CORPUSCOLI BIANCHI ——— EMOGLOBINA ··············

Osservazioni sul caso I.

Dal 6 novembre si ebbe la scomparsa della febbricola pomeridiana e delle epistassi, mentre successivamente le condizioni generali dell'ammalata

Tabella II

NOME A.S.

DATA →	25·X (1920)	1·XI (1920)	20·XI (1920)	30·XII (1920)	12·I (1921)	9·II (1921)	10·II (1921)	11·II (1921)	11·II (1921)	12·II (1921)	12·II (1921)	15·II (1921)	4.V (1921)	11·V (1921)
POLINUCLEARI NEUTROFILI	55	61	68	75	79	80	76	79	87	80	80	85	83	
" BASOFILI	3	6	3	1½	½	2	1½	-	½	1½	-	-	2	
" EOSINOFILI	7	4	4	4	4½	3	3	3	3	6	5	2	5	
MIELOCITI NEUTROFILI	20	18	14	13	13	8	7	7	7	7	7	2	1	
" BASOFILI	2	2	1½	1	-	-	4	2	1	1	3	-	½	
" EOSINOFILI	1	½	-	-	-	2	½	1½	-	-	-	-	-	
MIELOBLASTI	9	6	6	2½	½	-	-	½	-	½	-	-	-	
LINFOCITI	2	1½	1½	1	-	3	6½	5	1	1	4	4	7	
MONOCITI	1	1	2	2	2½	2	1	2	½	3	1	7	2	
METAMIELOCITI	31	33	30	28	29	16½	12	15	11	6	8	6	-	
POLINUCL. PROPR. DETTI	24	28	38	47	50	63½	64	64	76	74	72	79	83	
CELLULE DI RIEDER	½	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
EMOISTIOBLASTI	2	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERITROCITI (su 100 leucociti): NORMOBLASTI ORTOCR.ci	½	-	-	-	½	-	-	-	-	-	-	-	-	
ERITROCITI (su 100 leucociti): BASOFILI	1	1	½	½	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
POICHILOCITOSI	SI	SI	SI	SI	SI	-	-	-	-	-	-	-	-	
ANISOCITOSI	SI	SI	SI	SI	SI	-	-	-	-	-	-	-	-	
APPLICAZIONE RAGGI		×		×			×		×		×	×		

(Righe da Polinucleari neutrofili a Emoistioblasti: LEUCOCITI)

CORPUSCOLI ROSSI – MILIONI: 8.500, 8, 7.500, 7, 6.500, 6, 5.500, 5, 4.500, 4, 3.500, 3, 2.500, 2, 1.500, 1
EMOGLOB.: 130, 120, 110, 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40
LEUCOCITI – MIGLIAIA: 500, 400, 300, 200, 175, 150, 125, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 28, 26, 24, 22, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9

CORPUSCOLI ROSSI - - - - - CORPUSCOLI BIANCHI ——— EMOGLOBINA ··········

migliorarono notevolmente, senza però che si fosse osservata alcuna modificazione del volume del fegato e della milza prima dell'aprile 1921.

In tale epoca (e cioè dopo numerose applicazioni di raggi X) questa appariva notevolmente ridotta (due dita trasverse sopra l'ombelicale trasversa). Il fegato debordava di 3 dita dall'arco costale. Da detta epoca l'ammalata fu perduta di vista e si apprese l'epoca della sua morte, avvenuta nel 1924.

L'esame della tabella 1ª ci permette di rilevare: Una graduale diminuzione del numero dei leucociti, più spiccata a carico degli elementi immaturi, ed un aumento del numero delle emazie e del tasso emoglobinico.

La formula leucocitaria si è andata normalizzando per l'aumento percentuale dei leucociti maturi.

L'azione benefica esplicata dai raggi X si è manifestata sia a breve che a lunga distanza dalle applicazioni stesse.

A carico dei mielociti la cura ha determinato: diminuzione di volume, irregolarità dei contorni, deformazioni varie del nucleo (spezzettamenti). Analoghi fenomeni abbiamo potuto osservare a carico dei polinucleati.

Caso II. — A. P., anni 36, coniugata.

Gentilizio negativo. È stata bene fino al settembre 1919; in tale epoca cominciò ad avvertire astenia, ecchimosi spontanee, elevazioni febbrili irregolari, dolori alla metà sin. dell'addome, ecc.

Entra in clinica il 23 ottobre 1920.

E. O. — Condizioni generali di nutrizione buone. Colorito notevolmente pallido.

All'esame dell'apparato linfoghiandolare e degli organi toracici nulla di notevole.

Il fegato in alto è alla 5ª costole all'emiclaveare: in basso si palpa all'ombelicale trasversa. Il margine è ottuso, indolente, la consistenza dura.

Milza alla 7ª costola sull'ascellare media; in basso oltrepassa di due dita l'ombelicale trasversa. La consistenza è dura e la superficie liscia.

Esame delle urine e reazione di Wassermann negative. Gli esami ematologici eseguiti nei vari periodi sono riportati nella seconda tabella.

Osservazioni al caso II.

Anche in questo caso fin dalla fine di ottobre scomparve la febbre e la milza si ridusse progressivamente di volume, mentre miglioravano le condizioni generali, anche a distanza di alcuni mesi dalle applicazioni roentgen.

Le modificazioni ematologiche sono analoghe a quelle notate nel caso precedente, pur essendo più spiccate. La malata per quanto ci fu dato di sapere venne a morte nel 1923.

Caso III. — C. C., anni 27, coniugata.

Tre fratelli morti di tbc polmonare. La p. non ricorda malattie importanti. Mestrui sempre regolari; 4 gravidanze normali ed un aborto al 3° mese. Un anno fa, dopo l'allattamento, sofferse di anemia, epistassi frequenti, elevazioni termiche irregolari, dolore all'ipocondrio sinistro.

Il 30 ottobre 1920 entra in Clinica.

E O. — Condizioni generali di nutrizione buone.

Intenso pallore della cute e delle mucose. Nulla a carico dell'apparato linfoghiandolare e respiratorio. Cuore nei limiti con toni oscuri e deboli.

Fegato in alto alla 5ª costola, in basso deborda 4 dita dall'arco costale.. Milza in alto alla 6ª costola all'ascellare media; in basso giunge nel piccolo bacino ed il suo li-

mite interno sorpassa la linea mediana. Caratteri del fegato e della milza analoghi a quelli dei casi precedenti.

Negativo l'esame delle urine; cutireazione positiva. Piccole emorragie retiniche all'esame del fondo dell'occhio.

Gli esami ematologici eseguiti durante l'osservazione della p. sono riferiti nella tabella n. 3.

TABELLA III

NOME C.G.

CORPUSCOLI ROSSI (MILIONI): 1, 1.500, 2, 2.500, 3, 3.500, 4, 4.500, 5, 5.500, 6, 6.500, 7, 7.500, 8 — EMOGLOB.: 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130 — LEUCOCITI (MIGLIAIA): 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 300

DATA →	30·X (1920)	22·XI	2·XII	30·XII	12·1 (1921)	24·II	25·II	25·II	26·II	26·II	28·II	1·III	1·III	2·III	2·III	6·IV	6·IV	7·IV	8·IV	8·IV	9·IV	11·IV	12·IV	12·IV
LEUCOCITI: POLINUCLEARI NEUTROFILI	44	47	46	54	60	62	72	67	75	67	65	79	77	75	76	85	85	78	77	77	70	80	63	76
" BASOFILI	6	6	6	2	-	3	1½	1	1	3	2	1	1	2	1½	-	1	3	1	-	-	3	4	2
" EOSINOFILI	6	4	5	6	9	11	5	7	1	3	12	6	3	4	4	-	-	1	1	2	7	5	16	1
MIELOCITI NEUTROFILI	24	22	26	23	19	13	13	14	17	17	10	9	12	12	11	3	2	6	5	5	4	6	4	5
" BASOFILI	5	4	5	5	3	6	3	3	3	4	2	1½	3	2	3	3	2	-	2	2	-	1	2	1
" EOSINOFILI	2	-	-	-	2	-	-	½	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MIELOBLASTI	10	13	9	6	3	1	2	-	-	1	1½	1	1	1	½	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LINFOCITI	2	2	2	2	2	2	2	7	2	5	4	1	2	3	3	7	8	11	13	12	17	5	9	12
MONOCITI	1	2	1	2	2	2	2	2	1½	½	4	2	2	1½	1	2	2	1	1	2	2	-	2	3
METAMIELOCITI	25	22	26	27	26	20	22	17	15	17	16	24	14	17	14	8	7	11	10	12	5	8	8	6
POLINUCL. PROPR. DETTI	19	25	20	27	34	42	50	50	60	50	49	55	63	58	62	77	78	67	67	65	65	72	55	70
EMOISTIOBLASTI	1	1	-	-	½	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERITROCITI (SU 100 LEUCOCITI): EMOCITOBLASTI	1	2	1½	1½	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NORMOBLASTI ORTOCR.ci	2	2	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BASOFILI	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CORPI DI CABOT E JOLLY	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
POICHILOCITOSI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ANISOCITOSI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
APPLICAZIONE RAGGI					x			x		x	x		x		x		x	x		x	x			x

CORPUSCOLI ROSSI ------ CORPUSCOLI BIANCHI ——— EMOGLOBINA············

OSSERVAZIONI AL CASO III.

Fin dal dicembre si cominciò a notare il miglioramento dello stato generale insieme alla scomparsa della febbre ed alla diminuzione del volume della milza e del fegato.

In questa p. le applicazioni roentgen dettero luogo spesso a vomito, cefalea, astenia. Ad ogni modo le modificazioni favorevoli della formula sanguigna si manifestarono come nei casi precedenti. L'ammalata morì nel 1922.

CASO IV. — A. P., anni 37, casalinga.

Gentilizio negativo. Le mestruazioni, prima regolari, sono divenute irregolari (anticipate) negli ultimi 3 anni.

TABELLA IV

NOME A.P.

CORPUSCOLI ROSSI (MILIONI): 8.500, 8, 7.500, 7, 6.500, 6, 5.500, 5, 4.500, 4, 3.500, 3, 2.500, 2, 1.500, 1

EMOGLOB.: 130, 120, 110, 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35

LEUCOCITI (MIGLIAIA): 400, 300, 200, 175, 150, 125, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 28, 26, 24, 22, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7

1920 — 1921

DATA →	1·XI	28·XI	31·XII	12·I	24·I	27·I	31·I	3·II	23·II	2·III	9·III	10·III	11·III	12·III	14·III	15·III	16·III	17·III	22·III	26·III	2·IV	9·IV	15·IV	19·IV	24·IV	25·IV	26·IV	26·IV	27·IV	28·IV	29·IV	29·IV	9·V
LEUCOCITI: POLINUCLEARI NEUTROFILI	58	70	70	55	58	57	67½	65	66	36	58	51	53	57	56	51	58	63	71	69	77	66	82	73	77	77	76	82	80	77	81	81	83
" BASOFILI	2	½	2	2	5	4	1½	8	5	3	4	1	2	1	4	1	3	3	2	1	1	3	2	3	1	2	1	1	2	2	3	½	1
" EOSINOFILI	-	-	-	½	-	1	-	-	1	30	16	10	12	6	8	7	7	5	-	1	1	2	1	1	1	1	-	-	1½	1	-	-	-
MIELOCITI NEUTROFILI	29	19	18	31	26	27	19	16	8	17	15	29	21	29	25	32	24	22	21	20	9	15	9	11	15	12	17	13	12	17	13	13	11
" BASOFILI	1½	2½	2	1	1	2	1	1	2	4	½	3	3	3	2	1	½	1	1½	1	1	4	-	2	-	1	1	1	-	-	-	1	½
" EOSINOFILI	½	-	-	-	-	-	1	-	½	3	-	-	-	-	1	1	-	½	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	½	-
MIELOBLASTI	7	5	3	5	4	3	4	3	4	3	1½	1	½	1	1	2	2	1	½	3	1	-	-	1	½	1	-	1	-	1	½	-	-
LINFOCITI	1	2	2	3	3	3	4	3	8	3	1	3	5	2	2	4	5	3	3	4	8	7	3	6	5	5	3	1	3	1	2	2	2
MONOCITI	½	1	3	2½	3	3	2	4	5	1	4	2	4	1	1	1	1	1	1	1	2	3	3	3		1	2	1	1	1		2	2
METAMIELOCITI	39	39	34	30	36	36	32	20	21	21	22	19	18	24	24	18	24	20	27	23	14	12	29	15	22	17	17	14	14	11	15	11	10
POLINUCL. PROPR. DETTI	19	31	36	25	22	21	35½	45	45	15	36	32	35	33	32	33	34	43	44	46	63	54	53	58	55	60	59	68	66	66	66	70	73
EMOISTIOBLASTI	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	½	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERITROCITI (SU 100 LEUCOCITI): EMOCITOBLASTI	1	-	-	1	1½	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NORMOBLASTI ORTOCR.ci	14	32	27	22	25	24	26	27	3	1	6½	10½	10	9	9½	13	22	19	15	36	8	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BASOFILI	14	21	-	10	4	3	9	10	1	1	5	5	6	7	2½	1	6-	6	10	12½	7½	3	1	½	½	½	2	½	-	-	-	½	-
CORPI DI CABOT E JOLLY	2	2	1½	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
POICHILOCITOSI	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ANISOCITOSI	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	ʃl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
APPLICAZIONE RAGGI							×				×	×	×	×	×	×	×	×								×		×	×	×		×	
CELLULE RIEDER e TÜRK	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

CORPUSCOLI ROSSI ------ CORPUSCOLI BIANCHI ——— EMOGLOBINA ············

A 26 anni febbri intestinali (?); a 30 nefrite, alla quale residuò albuminuria.

Da un anno avverte astenia, cefalea, febbre irregolare, dolori vaganti, vertigini. Entra in Clinica il 1° novembre 1920.

E. O. — Nutrizione discreta; cute e mucose assai pallide.

Nulla a carico dell'apparato linfoghiandolare e degli organi toracici.

Fegato in alto alla 5ª costola, in basso deborda tre dita dall'arco costale.

Milza in alto alla 7ª costola, in basso è a tre dita al di sotto dall'arcata costale. I caratteri dei detti organi sono analoghi a quelli dei casi precedenti. Nelle urine: Presenza di tracce di albumina e di urobilina. Nel sedimento rari cilindri epiteliali e granulosi; reazione Wassermann negativa.

All'esame del fundus oculi presenza di piccole emorragie retiniche.

Gli esami ematologici sono riportati nella tabella 4ª.

Osservazioni al caso IV.

Prima della radioterapia si verificò una diminuzione spontanea del numero dei leucociti (da 320.000 a 270.000) senza notevoli variazioni della formula ematologica.

Alle prime irradiazioni la diminuzione del numero dei leucociti e delle forme immature fu accompagnata da notevole eritroblastosi (da 28 a 53 %), la quale verso la fine della cura (maggio) si ridusse al 2 %.

L'insorgenza di una otite media purulenta bilaterale (17 dicembre) e di una pleuropolmonite sinistra (25 dicembre), determinarono un miglioramento transitorio della formula ematologica, successiva diminuzione numerica dei leucociti (da 420 mila a 220 mila) e riduzione di volume del fegato e della milza.

Le favorevoli modificazioni apportate dalla radioterapia alla formula leucocitaria furono, a differenza degli altri casi, di breve durata e di minore intensità e si verificarono ad una certa distanza di tempo dalle applicazioni stesse. La malata venne a morte verso la fine del 1922.

Caso V. — F. C., anni 55, casalinga.

Gentilizio negativo. Non ha mai sofferto malattie importanti.

Dismenorroica dai 30 ai 52 anni; in tale epoca menopausa. Nove gravidanze a termine; 3 figli sono viventi, mentre gli altri morirono per malattie acute.

Da un anno astenia, diarrea, dolenzia alla metà sinistra dell'addome.

Il 31 marzo 1921 entra in clinica.

E. O. — Nutrizione e sanguificazione scadenti. Nulla di importante a carico del torace e dell'app. linfoghiandolare.

Fegato: limite superiore alla 6ª costola, in basso deborda 5 dita dall'arco costale.

Milza: limite sup. all'8ª costola; in basso 2 dita sotto l'ombelicale trasversa; il margine mediale raggiunge la linea mediana. I caratteri del fegato e della milza sono uguali a quelli rilevati negli altri casi.

R. Wassermann ed esame del fundus oculi negativi. Gli esami ematologici sono riportati nella 5ª tabella.

Osservazioni al caso V.

Discreto miglioramento delle condizioni generali con modica riduzione del volume della milza. Miglioramento del quadro ematologico accompagnato da discreto aumento degli eosinofili e delle mastzellen. La malata è vissuta ancora 3 anni.

CASO VI. — A. S., anni 50, coniugata, casalinga.

Nulla nei precedenti personali e familiari.

Astenia, epistassi, pallore da circa un anno (1920). I dati obbiettivi, oltre al pallore, permettono di rilevare una milza dura che giunge all'ombelicale trasversa ed un fegato che deborda 3 dita dall'arco. I dati ematologici, poco dissimili dai casi precedenti, subirono per effetto della roentgenterapia le stesse utili modificazioni. Sopravvivenza 5 anni.

TABELLA V

NOME F.C.

1921

	DATA →	1·IV	8·IV	9·IV	11·IV	12·IV	12·IV	13·IV	13·IV	14·IV	26·IV	30·IV
	CORPUSCOLI ROSSI (MILIONI) — EMOGLOB. — LEUCOCITI (MIGLIAIA)											
LEUCOCITI	POLINUCLEARI NEUTROFILI	47	49	49	47	53	54	53	60	53	57	57
	" BASOFILI	5	6	11	10	10	10	8	6	17	15	20
	" EOSINOFILI	8	7	3	6	7	7	1	1	2	8	7
	MIELOCITI NEUTROFILI	22	21	23	26	20	23	35	25	21	15	8
	" BASOFILI	4	4	2½	2	½	1	1	3	2	1	-
	" EOSINOFILI	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	MIELOBLASTI	7	6	7	2	2	2	-	-	-	3	3
	LINFOCITI	5	5	2	2	5½	1	1½	3	4	-	4
	MONOCITI	2	2	2	1	2	3	½	2	1	1	1
	METAMIELOCITI	24	25	20	26	21	25	16	25	25	11	10
	POLINUCL. PROPR. DETTI	23	24	29	21	32	29	37	35	28	46	47
ERITROCITI (SU 100 LEUCOCITI)	EMOISTIOBLASTI	1	-	½	-	-	-	-	-	-	-	-
	NORMOBLASTI ORTOCR.ci	1	1	½	-	-	1	½	2	-	-	-
	BASOFILI	2	3	1	½	-	-	-	½	½	2	1
	POICHILOCITOSI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
	ANISOCITOSI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
	APPLICAZIONE RAGGI		×	×			×		×		×	×

CORPUSCOLI ROSSI - - - - - - CORPUSCOLI BIANCHI ——— EMOGLOBINA ··········

CASO VII. — C. P., anni 51, falegname.

Precedenti personali e familiari negativi. 2 figli sani. È discreto bevitore. Da 4 mesi (aprile 1924) stomatorragie, epistassi, astenia. Condizioni generali buone.

La milza è dura e giunge all'ombellicale trasversa; il fegato deborda 3 dita dall'arco.

L'esame ematologico sostanzialmente non differisce di molto dai precedenti. La cura radioterapica, associata al benzolo ed all'arsenico, permette un discreto miglioramento ed una sopravvivenza di 5 anni.

CASO VIII. — R. T., anni 52, contadino.
Precedenti personali e familiari negativi. Da un anno e mezzo (1920) astenia, frequenti epistassi. Soggetto robusto, in ottime condizioni generali.
Nulla al torace.
Fegato debordante 4 dita dall'arco costale, duro. Milza all'ombelicale trasversa dura, indolente. Quadro ematologico di leucemia mieloide cronica. Il miglioramento del quadro ematologico e dello stato generale in questo malato fu sensibilissimo per effetto della radioterapia ed egli sopravvisse poco meno di 6 anni.

CASO IX. — G. G., anni 49, carbonario.
Nega malattie importanti.
Da 4 anni (1934) soffre di epistassi, aumento di volume dell'addome, astenia. Capita alla mia osservazione nel settembre 1938. Nulla al torace. Il fegato e la milza sono di proporzioni notevoli (il margine inferiore del primo è all'ombelicale trasversa, mentre la milza giunge nel piccolo bacino) e lo stato generale è assai scaduto. Ha fatto in varie epoche diverse applicazioni di radioterapia con scarso risultato, a quanto riferisce ed a quanto io stesso constato in due nuove serie di applicazioni fatte praticare nel settembre 1938 e marzo 1939. Attualmente (maggio 1939) è lievemente migliorato in rapporto al reperto ematologico ed allo stato generale con la cura di benzolo (2 gr. al giorno) associata all'arsenico.

CASO X. — G. S., anni 29, nubile, domestica.
A 18 anni tifo, a 23 malaria.
Da 2 anni (cioè da marzo 1929) frequenti menorragie, periodi febbrili irregolari, deperimento, aumento di volume dell'addome.
Oltre allo stato generale assai scaduto presenta notevole aumento di volume del fegato e della milza ed il reperto ematologico di una mielosi leucemica la quale migliora con varii cicli di irradiazioni. Nel 1931 riporta, in seguito ad investimento, frattura esposta del femore destro, complicatasi secondariamente con infezione generale grave e seguita da morte nello spazio di un mese. Durante tale periodo il quadro ematologico presentò una remissione spontanea assai più notevole di quelle ottenute con la radioterapia.

CASO XI. — N. B., anni 41, meccanico, celibe.
Operato di appendicite nel 1930.
Lue, curata per tre anni, nel 1931. Da tre mesi (aprile 1934) accusa astenia, periodi febbrili, senso di tensione dolorosa all'addome, frequenti ecchimosi spontanee.
È in condizioni generali scadute ed assai pallido con milza dura che giunge 2 dita al disotto l'ombelicale trasversa e con fegato debordante 2 dita. Reperto ematologico di mielosi leucemica. R. Wassermann negativa. Il malato è tutt'ora (aprile 1939) vivente e notevolmente migliorato nello stato generale e nel quadro ematologico in seguito a cure arsenicali ed a ripetute applicazioni radioterapiche.

CASO XII. — L. S., anni 36, vetturino, coniugato.
Nel 1923 operato di ernia inguinale sin. Nel 1925 polmonite. Buon bevitore e modico fumatore; nega lue; 2 figli sani.
Da circa due anni (1933) notevole deperimento, dolore all'addome sinistro, frequenti perdite di sangue emorroidarie non migliorate con cure mediche.
Le condizioni generali sono scadute ed il paziente è notevolmente pallido. Il fegato e la milza sono notevolmente aumentati di volume e quest'ultima giunge quasi nel piccolo bacino. Reperto ematologico di mielosi leucemica cronica.
Il malato migliora con la radioterapia, ma al 3° ciclo di irradiazioni (ottobre 1936) le condizioni generali peggiorano ed il quadro ematologico e clinico assumono le caratteristiche di una leucemia acuta che porta a morte il paziente in circa 20 giorni.

CONCLUSIONI.

Dalle mie osservazioni personali e da quelle degli AA. citati si possono trarre le seguenti conclusioni, assolutamente eguali a quelle alle quali ero pervenuto fin dal 1921.

1) La radioterapia rappresenta il miglior presidio curativo che attualmente esista contro le *manifestazioni* caratteristiche delle mielosi leucemiche croniche (mentre è nefasta nelle forme acute).

2) L'arsenico ed il benzolo rappresentano utili mezzi di cura complementare della radioterapia. Più riservato è il giudizio relativo all'uso del torio ed alla splenectomia in ragione dei maggiori pericoli inerenti alla loro applicazione.

3) I vantaggi ottenuti con la radioterapia si manifestano sia a breve che ad una certa distanza di tempo (qualche mese) dalle applicazioni e si riferiscono al miglioramento dello stato generale, alla riduzione di volume del fegato e della milza, alla cessazione della febbre, delle emorragie, ecc.. Dal lato ematologico si suole osservare:

Aumento del numero degli eritrociti e del tasso emoglobinico, diminuzione numerica dei leucociti, miglioramento della formula leucocitaria, la quale tende a normalizzarsi per la riduzione percentuale degli elementi immaturi e per il corrispondente aumento percentuale delle forme mature.

4) La diminuzione numerica dei leucociti è di solito graduale (e spesso graduabile) e si verifica di solito dopo un certo tempo dalle applicazioni.

Essa si esplica a preferenza sugli elementi bianchi immaturi (azione elettiva) e infatti si nota:

a) Diminuzione dei mieloblasti fino ad osservarne la scomparsa dal circolo;

b) Oscillazioni iniziali (in aumento e in diminuzione) dei mielociti neutrofili fino ad aversi, infine, la loro diminuzione;

c) Oscillazioni dei metamielociti analoghe a quelle dei mielociti sulla loro diminuzione percentuale la radioterapia sembra esplicare un'azione più tardiva;

d) Aumento percentuale dei polinucleati neutrofili;

e) I leucociti basofili (mastmielociti, mastzellen) tendono alla rapida diminuzione;

f) I leucociti eosinofili (mielociti, polinucleati) aumentano all'inizio della cura e tendono poi a diminuire;

g) Monociti e linfociti si comportano variamente; in generale tendono a diminuire all'inizio della cura e ad aumentare dopo la sospensione di essa;

h) Gli emocitoblasti, emoistioblasti, le cellule di Rieder e di Turk, sogliono scomparire rapidamente in seguito alla cura.

5) Nei leucociti immaturi i raggi X inducono alterazioni (degenerative?) varie, consistenti in deformazioni e spezzettamenti del nucleo, sfrangiamento del protoplasma, d'minuzione di volume, segni di affrettata maturazione.

Anche nei polinucleati il nucleo spesso si presenta spezzettato (6-9 pezzi) e composto da anse cromatiche fini, eccentriche, con strozzamenti multipli.

Spesso durante la cura apparvero piccole cellule linfocitoidi (Pappenheim).

Nessuna modificazione ho notato a carico degli altri elementi.

6) Gli eritroblasti sono in aumento al principio della cura e diminuiscono dopo un certo tempo dalla sua interruzione. L'aniso e poichilocitosi sogliono scomparire per effetto della radioterapia.

7) In tutti i casi osservati la diminuzione numerica dei leucociti coincise col miglioramento della formula leucocitaria.

8) La mia esperienza non coincide con quella di Bignami, il quale sostiene che gli emoistioblasti ed i mieloblasti basofili siano gli elementi meno sensibili ai raggi X.

9) In rapporto alle dosi sono da preferire le piccole e le medie, regolando la applicazioni secondo i risultati ottenuti caso per caso.

10) È necessario che la cura sia controllata a mezzo di frequenti esami ematologici.

RIASSUNTO.

L'A. fà un'esame critico dei vari metodi di cura delle leucemie croniche (arsenico, torio, benzolo, radioterapia, splenectomia) e quindi riporta le osservazioni ematologiche e cliniche da lui fatte, dal 1920 ad oggi, in 12 casi di mielosi leucemiche croniche assoggettati alla radioterapia e seguiti per lungo tempo.

BIBLIOGRAFIA.

FERRATA. *Le emopatie*. 2ª edizione, Soc. ed. Libraria, Milano.
MOHR e STAEHELIN. *Trattato di medicina interna*. Soc. ed. Libraria, Milano.
EICHORST. *Trattato di patologia medica*. Soc. ed. Libraria, Milano.
RENON, DEGRAIS, THIBAUT. Compte rendus de la Soc. de Biologie, 1913, n. 16.
GRUND. Verein der Arzte in Halle. S. 12, II, 13.
TURK. Mitteil. d. Gesell. f. inner. Medizin. XII, n. 4, 1913.
SISTO. Riforma medica, n. 25, 1913.
MESETH. Münch. med. Woch., n. 38, 1913.
ROSENOW. Id. id. id., n. 40, 1913.
PLESCH. Berl. Klin. Woch., n. 49, 1912
NOWACYNSKI. Strahlenterapie. Bd., A. H., 3.
HAHN. Medizin. Gesell., 1913; Münch. med. Woch., n. 13, 1913.
KLEMPERER ed HIRSCHFELD. Folia haematologica, vol. I, p. 96, 1913.
BICKEL. Berl. Klin. Woch., M. B., 1913.
NAGELSHMIDT. Deutsch. med. Woch., n. 39, 1912.
RODELIUS. Arztl. Verein in Hamburg., 1913.
ROSLER. Wien. Klin. Woch., n. 21, 1913.
MOLCZANOW. Russky Wratsch., 1913.
DÈNIDOW. Id. id., n. 11, 1913.
KAI IESPERSEN. Med. Woch., n. 27, 1913.
BETKE. Wissensch. Verein stadt. Krankenhause zu Frankfurt Okt., 1913; Münch. Med. Woch., n. 45, 1913.
PRUSIK. Casopis lekaruw ceskv, f. 30, 1913.
LYACHOWSKY. Russky Wratsch, n. 11, 1913.
LUTSCHEWSKYIY. Russky Wratsch, n. 11, 1913.
LEBEDEW. Russky Wratsch, n. 40, 1913.
SKORODUMOW. Id. id., n. 40, 1913.
DE CRESPIGNY. Austral med. gaz., n. 10, 1913.
AUBERTIN e PARVU. Soc. Med. hôp. de Paris, nn. 18 e 23, 1913.

MOHS. Ver. der Aerzte Halle, 16 luglio 1913.
STEIN. Wien. Klin. Woch., n. 40, 1912.
KLEIN. Id. id. id., n. 10, 1913.
WACHTEL. Deutsch. med. Woch., n. 7, 1913.
BEHANDLUNG. Medizin. Gesell., 1913; Münch. Med. Woch., n. 13, 1913.
NEUMANN. Therapie Gengewart, n. 2, 1913.
MENKEBERG. Deutsch. Path. Gesell., 1913.
TURK. Wiener Gesell. inner. med. Kinderheilk, 1913.
BILLINGS. The Journ. of the Americ. Med. Ass., n. 7, 1913.
BONI. Bollett. delle cliniche, 1913; e Ospedale Maggiore, n. 11, 1914.
SANGUINETTI. Policlinico, 1913.
LEVELLY, BARKER e GIBBES. Bull. of the J. H. Hos., 1913.
CARPI. Folia Medica, nn 26 e 28, 1916.
STENGEL e PANCOAST. Journ. of the Americ. Med. Ass., n. 13, 1912.
LABBÉ. Soc. Med. Hôp. de Paris., 1913.
BECLÈRE ed HENRY BECLÈRE. Strahlentherapie, Bd. III, H. 2.
BECLÈRE. Soc. Med., Liegi, 1913.
CURSCHMANN e CAUPP. Münch. Med. Woch., n. 50, 1905.
KLIENBERGER e ZOEPPRITZ. Münch. med. Woch., nn. 18-19, 1906.
KONNECKE. Deutsch. Ther. of Klin. Med., 115 h. 112.
GHIRON. *Le malattie del sangue.* Ed. Pozzi, 1928.
E. MILANI. *Radioterapia ghiandole endocrine.* Atti VI Congresso Radiologia, Trieste, 1925.
BIGNAMI. Atti IX Congresso di radiologia, Torino, 1930.
FERRATA. Ibid., ibid.
SICILIANO. Ibid., ibid.
E. MILANI. Arch. Radiologia, 4, 1828.
VILLA. *Osservazioni sulle leucemie.* Haematologica, V., 5, 1924.
ID. *Ricerche sul siero di sangue di leucemici, ecc.* Biochimica e terapia sperimentale, 6, 1921.
STUHL. *Radioterapia dei tessuti emopoietici nella leucemia mieloide.* Soc. Franç. d'Eléctrologie e de Radiobiologie, 1933.
ISAACS. *The relation of type in leukemia, ecc.* Folia haematologica, 1934.
STEPHENS. *Leucemie mieloidi e radioterapia.* Americ. Journ of med. Sciences, 1937.
LANGERON. Presse Médicale, n. 74, 1936.

Roma, 1940 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Volume XLVII Roma, 1° Giugno 1940 - XVIII Num. 6.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZO D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1940

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 80 —	L. 125	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 125	L. 180
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) .	L. 60 —	L. 70	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 125	L. 180
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 60 —	L. 70	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chir.)	L. 165	L. 220

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L. 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. C. FRUGONI.

Il contenuto in vitamina A e in carotina del siero umano in varie condizioni patologiche.

Nota II - Il contenuto in vitamina A e in carotina del siero in anemie di vario tipo.

Dott. R. RUBEGNI, assistente.

Sulla possibilità di un rapporto fra vitamina A e stati anemici in genere molto si è scritto e, per un certo periodo, la concezione che una avitaminosi A fosse a base di determinati tipi di anemia ha incontrato un certo favore. Benchè attualmente molte supposizioni si siano dimostrate infondate, l'argomento invoglia tuttora i ricercatori ed anche nella letteratura più recente vengono riferiti tentativi sperimentali e osservazioni cliniche intesi a stabilire qualche relazione tra crasi sanguigna e vitamina A.

Mouriquand, Abbott ed Ahmann e molti altri hanno osservato in animali in carenza di vitamina A la comparsa di uno stato anemico più o meno grave e d'altra parte Binet e Strumza hanno potuto vedere che la somministrazione di forti dosi di carotina facilita la rigenerazione sanguigna in cani resi anemici mediante salassi. In 7 pazienti su 35 affetti da cheratomalacia, Pillat e Yang hanno trovato un'anemia che essi mettono in relazione con una deficienza in vitamina A, anche per il successo di una terapia con olio

di fegato di merluzzo. Molto recentemente Mainzer e Joel riportano 5 casi di grave anemia emolitica in bambini, molto simili nel decorso all'anemia di Lederer e con alcuni caratteri dell'anemia di Jacksch, in cui risultava anamnesticamente una carenza alimentare: la somministrazione di vitamina A, sola o associata a trasfusioni, fu seguita da una rapida ripresa delle condizioni sanguigne

Che non esista una relazione fra vitamina A e quadro ematico dell'anemia perniciosa, risulta dal fatto che gli estratti oleosi di fegato ricchi di vitamina A, tipo olio di fegato di merluzzo, non si dimostrano efficaci nella terapia di queste anemie, a differenza degli estratti acquosi comunemente usati per via parenterale, che in genere non contengono detta vitamina. Un tale rapporto è invece tuttora sostenuto da qualche autore per alcune complicazioni dell'anemia perniciosa e precisamente per le complicazioni neurologiche di questa affezione. Già da molto tempo Start Miller e Mac Callum avevano osservato lesioni delle cellule radicolari anteriori nel midollo spinale di animali carenzati. Successivamente Hughes, Lienhardt e Anhelson, Mellanby ed altri, riuscivano a provocare, sempre sperimentalmente, con diete scarse in vitamina A, quadri clinici e lesioni midollari del tipo delle degenerazioni funicolari dell'anemia perniciosa, che invece non si producevano, o se comparse regredivano, con l'aggiunta al vitto di alimenti ricchi in vitamina o in carotina. Questa mielodegenerazione sperimentale si produrrebbe secondo Mellanby solamente allorchè il fegato ha esaurite le sue riserve in vitamina A. L'assenza di detta vitamina, nel fegato di soggetti morti nel corso di anemia perniciosa, era stata dimostrata da Mellanby e da altri autori. Partendo da questi presupposti, fu consigliata una terapia vitaminica delle degenerazioni funicolari dell'anemia perniciosa che non ha avuto molto successo, benchè anche recentissimamente Roger e Paillas vantino la guarigione di una sindrome neuroanemica con la somministrazione parenterale di vitamina A.

In questo stato di cose qualche autore ha creduto interessante di dosare la vitamina A e la carotina nel siero degli anemici in genere e dei perniciosi in specie. Wendt ha trovato in 8 anemici perniciosi un contenuto variabile, con una netta prevalenza però dei valori bassi, sia per la vitamina che per la carotina, senza che fosse dimostrabile un rapporto fra detti valori e tasso in emoglobina. Con somministrazione di olio di fegato di merluzzo e di Vogan è riuscito ad aumentare anche sensibilmente in questi malati il tasso della vitamina: ma al miglioramento in questo senso non corrispose un aumento dell'emoglobina, nè alcuna reazione reticolocitaria. Il contrario si verificò dopo iniezioni di Campolon. Per questo l'autore esclude un rapporto, almeno per quanto riguarda le alterazioni del quadro ematico, fra anemia perniciosa e vitamina A. Più recentemente Lindqvist riporta nella sua abbondante casistica i dosaggi della vitamina A e della carotina in 10 casi di anemia perniciosa e in 5 casi di anemie di vario tipo (anemie secondarie, anemie ipocromiche essenziali). In tutti indistintamente, bassi i valori per la carotina. In quanto alla vitamina, sui 10 anemici perniciosi, in 3 casi il tasso risultava particolarmente deficiente e in 1 caso si accompagnava anche a emeralopia: in 4 era piuttosto basso e in 3 pressochè normale. Negli altri anemici il contenuto in vitamina del siero era in genere scarso e solo in un caso di anemia secondaria a resezione gastrica nettamente insufficiente.

*
* *

Con la tecnica consigliata da Lindqvist abbiamo praticato il dosaggio della vitamina A e della carotina nel siero di 21 anemici di vario tipo, ma in genere in condizioni ematologiche notevolmente scadenti. Per la descrizione del metodo e le considerazioni sul contenuto normale del siero in queste sostanze, rimandiamo ad una precedente nostra nota. Riportiamo invece da detta nota, per comodità di confronto, la tabella dei valori osservati in 17 individui normali (tabella I).

TABELLA I - Casi normali.

Nr.	Nome - Età - Sesso	Data 1939	Vitamina A in U. I. in 100 cc. di siero	Carotina in γ in 100 cc. di siero
1	C. E., a. 16, f.	6-V	160	73
2	C. G., a. 57, f.	12-V	127	41
3	T. G., a. 30, f.	18-V	199	82
4	L. Z., a. 17, f.	18-VI	139	57
5	G. C., a. 36, f.	19-VI	185	71
6	R. M., a. 31, f.	22-VI	229	111
7	L. B., a. 61, f.	23-VI	188	78
8	M. M. a. 28, f.	20-VII	253	91
9	S. A., a. 54, f.	21-VII	200	111
10	Q. M., a. 32, f.	11-VIII	187	108
11	M. C., a. 28, m.	13-VIII	239	89
12	Q. L., a. 54, f.	17-VIII	153	78
13	P. S., a. 33, m.	17-VIII	269	131
14	D. N., a. 50, m.	18-VIII	218	71
15	L. G., a. 40, m.	19-VIII	260	42
16	G. F., a. 44, m.	23-VIII	275	137
17	R. G., a. 53, m.	23-VIII	225	86

Dei 21 anemici che noi abbiamo preso in esame, 5 erano anemici perniciosi classici: 3 presentavano un quadro perniciosiforme, gli altri anemie ipocromiche di varia natura (secondarie a neoplasie gastriche, a emorragie, ecc.): in un caso si trattava di un'anemia emolitica.

TABELLA II - Anemie.

Nr.	Nome - Età - Sesso	Data 1939	D I A G N O S I	Vitamina A in U. I. in 100 cc. di siero	Carotina in γ in 100 cc. di siero
1	M. A., a. 50, f.	9-V	Anemia ipocromica	134	46
2	A. M., a. 61, f.	12-V	Anemia sec. a neopl. gastrica: sindrome carenziale multipla	74	39
3	B. P., a. 46, f.	19-V	Anemia emolitica	73	59
4	D. A., a. 48, m.	20-V	Anemia perniciosa: sindrome neuro-anemica	167	71
5	C. G., a. 47, m.	22-V	Anemia perniciosa	87	20
6	B. O., a. 60, m.	7-VI	Anemia perniciosa	141	19
7	P. T., a. 59, f.	9-VI	Anemia sec. a neopl. gastrica	118	29
8	R. G., a. 46, m.	10-VI	Anemia sec. a neopl. gastrica	153	39
9	R. L., a. 66, m.	12-VI	Anemia perniciosa	97	34
10	M. E., a. 42, m.	14-VI	Anemia ipocromica	156	57
11	P. G., a. 73, m.	17-VI	Anemia perniciosiforme . . .	94	71
12	P. A., a. 57, m.	20-VI	Anemia perniciosa	60	67
13	D. M., a. 32, f.	25-VI	Anemia sec. a infezione maltese	93	43
14	F. R., a. 24, f.	26-VI	Anemia perniciosiforme . .	173	43
15	T. A., a. 40, f.	20-VII	Anemia sec. a neopl. gastrica	181	108
16	T. G., a. 62, f.	21-VII	Anemia perniciosiforme: colite ulcerosa	182	91
17	B. F., a. 26, m.	15-VIII	Anemia secondaria	207	51
18	V. G., a. 41, f.	17-VIII	Anemia secondaria (modica)	189	75
19	I. U., a. 36, m.	18-VIII	Anemia secondaria (modica)	223	60
20	V. M., a. 40, f.	18-VIII	Anemia secondaria	172	99
21	I. F., a. 40, f.	24-VIII	Anemia secondaria	231	73

Come è evidente nella tabella (tabella II) i valori della carotina nel siero risultano piuttosto scarsi, analogamente a quanto hanno visto Wendt e Lindqvist. In quanto alla vitamina A, su 5 anemici perniciosi, 3 presentavano valori notevolmente bassi: gli altri 2 invece mostravano un contenuto normale, sia pure nei limiti inferiori. Interessante, e in contrasto con le teorie di Mellanby, è il fatto che uno di questi ultimi malati era affetto da sindrome neuroanemica. Come dalle ricerche di Wendt e Lindqvist, anche in questi pazienti risulta una certa variabilità nel contenuto in vitamina A del siero. In quanto agli altri nostri anemici, se si eccettuano valori sensibilmente scarsi in un'anemia perniciosiforme, in un'anemia emolitica, in un caso di anemia secondaria a neoplasia gastrica con una sindrome carenziale multipla e in

un'anemia secondaria a pregressa infezione maltese, il contenuto in vitamina del siero risultava in genere solo lievemente inferiore a quello notato nei casi normali. Da questi dosaggi quindi risulterebbe con una relativa frequenza un'ipovitaminosi A nell'anemia perniciosa, a differenza delle altre anemie, in cui i valori notevolmente scarsi sembravano piuttosto eccezionali. Se veramente così, negata all'avitaminosi A un'importanza come fattore causale delle alterazioni ematologiche dell'anemia perniciosa, non resta che capovolgere il problema e avanzare qualche possibilità interpretativa del fatto sotto questo punto di vista. Che la achilia gastrica renda difficile l'assorbimento della vitamina A e della carotina, che la lunga durata della malattia arrivi ad impoverire l'organismo nei suoi depositi, o che attraverso una ripercussione epatica si possa avere un disturbo nel metabolismo della vitamina, sono tutte ipotesi possibili ma non dimostrate. Dalle poche esperienze che formano l'oggetto della presente nota, non può risultare che la conferma di un dato che del resto era già conosciuto.

RIASSUNTO.

L'autore dosa nel siero di 21 anemici di vario tipo la carotina e la vitamina A, osservando come in genere il tasso di quest'ultima sia particolarmente basso nell'anemia perniciosa in confronto alle altre anemie.

BIBLIOGRAFIA.

ABBOTT ed AHMANN. Am J. Physiol., *122*, 589, 1938.
BINET e STRUMZA. Presse Méd., *1932*, 1, 41.
HUGHES. Nutrition, *2*, 183, 1929.
LIENHARDT e ANHELSON. Cit. da ROGER e OLMER.
LINDQVIST. Acta med. Scand. Suppl., *97*, 1938.
MAINZER e JOEL. Acta med. Scand., *96*, 535, 1938.
MELLANBY. J. A. M. A., *96*, 325, 1931.
ID. Lancet, *1931*, 2, 918.
MOURIQUAND. Cit. da BINET e STRUMZA.
PILLAT e YANG. Arch. Ophth., *4*, 309, 1930.
ROGER e OLMER. *Le sindromi neuro-ematiche*. Masson, Parigi, 1936.
ROGER e PAILLAS. Com. al XXV Congresso Francese di medicina. Marseille-Méd., *76*, 80, 1939.
RUBEGNI. Policlinico, Sez. Med. (in corso di pubblicazione).
START MILLER e MAC. CALLUM. Cit. da ROGER e OLMER.
WENDT. Klin. Wschr., *1935*, 9.

II.

Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica
della R. Università di Roma
Direttore: Prof. Sen. Nicola Pende

Le modificazioni nella concentrazione elettrolitica (Ca., K., Ph.) del sangue e del liquido pleurico, in seguito a somministrazione di composti organici di calcio, nei malati di pleurite essudativa acuta primaria.

Dott. Enrico Saija, assistente

Gli studi clinici sull'azione dei composti di calcio nei versamenti sierosi pleurici o peritoneali sono veramente numerosissimi e le conclusioni a cui giungono i differenti autori sono per la maggioranza concordi su di una azione terapeutica favorevole al riassorbimento dell'essudato, oltrechè benefica per gli altri sintomi della malattia (febbre, oliguria, segni di tossiemia ecc.).

Tali sono i risultati riferiti da Blum, Oriani, Periti, Da Rin, Becker, Pernet, Hein, Undritz, Nigoul-Foussal, Loewenbrawn, Willemin e Luciani, Kenner, De Candia. Simili (nel senso di una prevenzione o una diminuzione del versamento) sono i risultati ottenuti da Gold, Neddermayer, Pisani e Smejkal, Boonshaft, Kriech con la calcioterapia nel pneumotorace terapeutico.

Sperimentalmente Rothlin ha studiato l'azione del gluconato di Ca nella pleurite da $CuSO_4$, confermando l'attività antiessudativa del Ca. che egli attribuisce (esclusa un'azione attraverso modificazioni della pressione sanguigna, che non sono state riscontrate, o che lo sono state in proporzioni trascurabili) all'attività disimbibitrice dei colloidi; non solo ma anche ad una azione del calcio esplicantesi sopra un fenomeno importante che è a base della essudazione, cioè sul fattore nervoso parasimpatico, nel senso di una vagotonia, che è favorevolmente influenzata dal Calcio.

Rothlin ha dosato anche, nelle suddette ricerche il tasso del calcio nel siero di sangue e nel versamento pleurico in un gruppo di animali senza trattamento con Ca. e in un gruppo di animali trattati, ottenendo: cifre di calcio nell'essudato sempre inferiori a quelle del siero; cifre di calcio sia nel siero, che nell'essudato, superiori, negli animali trattati, rispetto ai non trattati con Ca. Lieberman e Cooperman hanno confermato l'azione antiessudativa del calcio nella pleurite sperimentale determinata con iniezione di aleuronato.

Da Rin, nel suo lavoro sull'effetto della somministrazione di cloruro di calcio nelle pleuriti, discute lungamente il meccanismo per cui agisce questo elemento, concludendo che il calcio: aumenta la diuresi; favorisce indirettamente l'eliminazione urinaria del sodio, esplica azione antiflogistica direttamente sugli agenti produttori della infiammazione, attivando la fagoci-

tosi, stimolando la produzione di opsonine e la leucocitosi; non influenza che scarsamente la permeabilità della pleura. Da Rin ha inoltre visto che il cloruro di Ca. introdotto endopleura, provoca rapidamente aumento del tasso calcemico, il che dimostra un rapido passaggio del Ca. attraverso la sierosa pleurica.

Esistono poi altre ricerche sul contenuto in elettroliti dei liquidi di versamento. Ferranti e Giannetti hanno studiato le diverse frazioni del fosforo ematico. Questi AA. ricordano come prima di loro, Schade, Claussen, Habler, Hoff, Mochizucki e Birner abbiano ricercato la frazione inorganica del Ph negli essudati trovandone sempre un tasso piuttosto elevato, superiore a quello che si riscontra nel siero di sangue di individui normali.

Ferranti e Giannetti hanno completato le suddette ricerche frammentarie, trovando che il Ph totale è negli essudati e ancor più nei trasudati in quantità molto più scarsa che nel plasma rispettivo. Delle varie frazioni fosforiche, quelli contenuti in minor quantità sono i fosfatidi. Il fosforo inorganico è nei versamenti essudativi in quantità uguale o più alta che nel plasma corrispondente.

Melli studiando il contenuto in cristalloidi degli essudati e dei trasudati ha trovato che il potassio è contenuto in egual concentrazione nel sangue, essudati e trasudati; il contenuto in calcio è nel sangue più alto che negli essudati; negli essudati è poi più alto che nei trasudati. Egli spiega questo fatto con la non dializzabilità di una parte di calcio nel sangue (20-50 %). Infatti questo autore ha trovato che la quantità di calcio diffusibile è più alta nei versamenti che nel sangue, forse nei trasudati più che negli essudati.

Dumitrescu-Mante, Achard-Ornstein, Achard, Levj e Pacu hanno riscontrato in casi di essudati pleurici clinicamente di origine tubercolare un contenuto di Ca e di K inferiore a quello del sangue.

Stolfi in 4 casi di pleurite tbc. ha trovato cifre di calcio sempre inferiori a quelle del siero di sangue e che oscillano da un minimo di 6,9 mgr. % a un massimo di 8,1 mgr. %.

*
* *

Come si vede, i dati esistenti nella letteratura sono numerosi però non esistono ricerche sistemiche sulle modificazioni che la concentrazione elettrolitica del sangue e dell'essudato pleurico, dei malati di pleurite essudativa, subisce per effetto della somministrazione di composti organici di Ca.

Con le presenti ricerche si è voluto vedere dapprima quali siano le condizioni ematiche per quanto riguarda Ca K e Ph dei malati di pleurite essudativa acuta primaria. È noto che numerose ricerche spesso hanno posto in evidenza una diminuzione della calcemia nei malati specifici.

In un lavoro apparso recentemente (febbraio 1940) su questa rivista, Canova ha studiato i costituenti minerali più importanti del sangue in un notevole numero di malati di tbc. polm., trovando nelle forme subacute e stabilizzate Ca, K e Ph quasi sempre normali, e nelle forme acute invece in un certo numero di casi ipocalcemia.

In secondo luogo si è voluto studiare il contenuto in Ca K e Ph del liquido pleurico. Come sopra si è detto, tutti gli AA. che hanno studiato l'argomento sono stati concordi nel fatto che il contenuto in Ca Ph K e altri elementi è negli essudati maggiore che nei trasudati, però è inferiore al contenuto ematico.

In terzo luogo si è studiato il comportamento della calcemia, della potassiemia e della fosforemia durante il trattamento con preparati organici di calcio per via endovenosa. Si sono poi studiate, e questo è stato lo scopo principale delle ricerche, le modificazioni subite dal liquido pleurico nel suo contenuto in calcio, potassio e fosforo, durante il trattamento con preparati di calcio e si è voluto vedere se queste modificazioni fossero nello stesso senso di quelle ematiche o in quale rapporto fossero con queste.

***

Per quanto riguarda la tecnica delle ricerche eseguite sono stati praticati dei prelevamenti, la mattina a digiuno da 12 h. e in perfetto riposo contemporaneamente di sangue e di liquido pleurico. (Usando sempre materiale scrupolosamente lavato con acqua distillata).

Quindi i soggetti, che sono stati sempre tenuti a dieta completa, mista e costante come quantità e qualità e con costante ingestione giornaliera di acqua, sono stati sottoposti a trattamento con iniezioni endovenose di calcio gluconato in soluzione al 10 % nella quantità giornaliera di 10 cc. Ogni 7 giorni, a digiuno, si sono fatti dei prelevamenti contemporanei di liquido pleurico e di sangue sempre nella quantità di 15 cc. di liquido pleurico e di 15 cc. di sangue.

Lo studio è stato prolungato sui vari soggetti fino al riassorbimento quasi completo (tanto che non era più possibile praticare dei prelevamenti) dell'essudato.

Per quanto riguarda i metodi di laboratorio: il calcio è stato dosato con il metodo Kramer-Tisdall (precipitazione del Ca con ossalato di NH_4 e titolazione dell'acido ossalico con permanganato di K. n/100); il potassio con il metodo di Kramer-Tisdall (precipitazione con nitrito di cobalto; titolazione acidimetrica con permanganato di potassio); il fosforo con il metodo colorimetrico di Benedict e Theis per mezzo del colorimetro di Hellige.

CASISTICA.

CASO I. — Francesco M., di a. 17, da Rieti. Pleurite essudativa destra.

		Calcio mgr. %	Potassio mgr. %	Fosforo mgr. %
Prima del trattamento	sangue	9.5	28,04	3,94
	liquido pleurico	9	28,40	3,61
Dopo 1 settimana	sangue	10,1	24,85	4,17
	liquido pleurico	9,5	26,27	3,67
Dopo 2 settimane	sangue	11,6	35,57	4,33
	liquido pleurico	10,1	26,41	4,43
Dopo 3 settimane	sangue	—	—	—
	liquido pleurico	9,5	—	4,93
Dopo 4 settimane	sangue	11.3	28,40	6 86
	liquido pleurico	9.8	22,29	5,29
Dopo 5 settimane	sangue	11	—	4,82
	liquido pleurico	9,7	23,99	4,43

CASO II. — Eugenio S., di a. 14, da Montecompatri. Pleurite essudativa D.

		Calcio mgr. %	Potassio mgr. %	Fosforo mgr. %
Prima del trattamento	sangue	11	38,97	4,82
	liquido pleurico	8,5	22,86	3,80
Dopo 1 settimana	sangue	12,3	38,19	5,16
	liquido pleurico	9,7	34,08	4,17
Dopo 2 settimane	sangue	13,6	—	4,71
	liquido pleurico	9,5	—	3,94
Dopo 3 settimane	sangue	12,1	25,56	4,82
	liquido pleurico	11,4	24,14	4,01

CASO III. — Renato L., di a. 16, da Roma. Pleurite essudativa S.

		Calcio mgr. %	Potassio mgr. %	Fosforo mgr. %
Prima del trattamento	sangue	10,40	39,47	3,87
	liquido pleurico	8,3	16,33	4,43
Dopo 1 settimana	sangue	11,6	—	5,04
	liquido pleurico	10,50	—	5,42
Dopo 2 settimane	sangue	10,5	—	4,61
	liquido pleurico	13	17,25	3,67
Dopo 3 settimane	sangue	11,5	19,38	4,82
	liquido pleurico	10,1	17,04	5,56
Dopo 4 settimane	sangue	11,2	23,07	4,25
	liquido pleurico	10,5	13,98	3,94

CASO IV. — Domenico V., di a. 16, da Roma. Pleurite essudativa S.

		Calcio mgr. %	Potassio mgr. %	Fosforo mgr. %
Prima del trattamento	sangue	—	—	—
	liquido pleurico	9,7	—	4,33
Dopo 1 settimana	sangue	11	39,40	4,17
	liquido pleurico	9,5	39,05	4,25
Dopo 2 settimane	sangue	11,7	21,65	4,82
	liquido pleurico	10	19,38	4,33
Dopo 3 settimane	sangue	11,5	17,25	3,80
	liquido pleurico	10,9	22,01	3,24

CASO V. — Adamo V., di a. 15 da Roma. Pleurite essudativa D.

		Calcio mgr. %	Potassio mgr. %	Fosforo mgr. %
Prima del trattamento	sangue	11,5	22,72	3,94
	liquido pleurico	8,6	20,23	3,33
Dopo 1 settimana	sangue	12,7	22,22	4,09
	liquido pleurico	9,5	23,07	3,74
Dopo 2 settimane	sangue	14,4	25,91	—
	liquido pleurico	11	25,20	—

CASO VI. — Paolo D. V., di a. 18, da Roma. Pleurite essudativa D.

		Calcio mgr. %	Potassio mgr. %	Fosforo mgr. %
Prima del trattamento	sangue	8,9	26,27	4,33
	liquido pleurico	7,1	18,46	3,74
Dopo 1 settimana	sangue	10,1	—	3,67
	liquido pleurico	8,6	17,70	4,61
Dopo 2 settimane	sangue	9,9	22,57	4,17
	liquido pleurico	8,7	18,31	3,80
Dopo 3 settimane	sangue	11	20,80	3,94
	liquido pleurico	9,9	22,93	3,55
Dopo 4 settimane	sangue	11,8	20,59	4,33
	liquido pleurico	9	22,36	3,61

CASO VII. — Enrico A., di a. 16, da Roma. Pleurite essudativa D.

		Calcio mgr. %	Potassio mgr. %	Fosforo mgr. %
Prima del trattamento	sangue	10,2	32,09	5,71
	liquido pleurico	8,9	16,33	4,43
Dopo 1 settimana	sangue	11	17,39	4,71
	liquido pleurico	8,9	13,84	4,61
Dopo 2 settimane	sangue	12	32,94	5,42
	liquido pleurico	10,7	20,51	4,61

CASO VIII. — Loreto A., di a. 15, da Frosinone. Pleurite essudativa D.

		Calcio mgr. %	Potassio mgr. %	Fosforo mgr. %
Prima del trattamento	sangue	11,2	17,75	5,29
	liquido pleurico	8,7	21,65	6,02
Dopo 1 settimana	sangue	10,8	25,70	4,33
	liquido pleurico	9,4	13,63	4,71

CASO IX. — Sirio B., di a. 27, da Roma. Pleurite essudativa S.

		Calcio mgr. %	Potassio mgr. %	Fosforo mgr. %
Prima del trattamento	sangue	11,3	20,87	3,09
	liquido pleurico	8,2	14,76	2,97
Dopo 1 settimana	sangue	11,5	14,91	3,55
	liquido pleurico	9,4	20,73	3,39
Dopo 2 settimane	sangue	10	20,80	3,74
	liquido pleurico	9,5	17,25	4,17
Dopo 3 settimane	sangue	10,9	20,59	—
	liquido pleurico	10	20,94	3,94
Dopo 4 settimane	sangue	10,9	—	5,71
	liquido pleurico	9,1	23,57	3,87
Dopo 5 settimane	sangue	11,1	18,10	4,43
	liquido plèurico	9,5	21,65	4,25
Dopo 6 settimane	sangue	10,9	22,72	4,09
	liquido pleurico	9	20,37	4,43

CASO X. — Mario A., di a. 38, da Roma. Pleurite essudativa D.

		Calcio mgr. %	Potassio mgr. %	Fosforo mgr. %
Prima del trattamento	sangue	10,8	20,16	5,04
	liquido pleurico	10	24,85	4,33
Dopo 1 settimana	sangue	11,2	21.44	—
	liquido pleurico	9,9	21,58	—
Dopo 2 settimane	sangue	12,4	12,78	4,43
	liquido pleurico	10,30	19,17	5,86
Dopo 3 settimane	sangue	11	15,26	4,09
	liquido pleurico	9,3	18,88	4,33
Dopo 4 settimane	sangue	12,6	19,95	4,17
	liquido pleurico	9,6	21,15	4,43
Dopo 5 settimane	sangue	10,5	13,49	4.61
	liquido pleurico	—	15,26	4,43
Dopo 6 settimane	sangue	11.2	18,81	4,71
	liquido pleurico	9,6	17,75	4,71

CASO XI. — Tito G., di a. 51, da Roma. Pleurite essudativa D.

		Calcio mgr. %	Potassio mgr. %	Fosforo mgr. %
Prima del trattamento	sangue	14	—	3,09
	liquido pleurico	12,7	16,54	2,55
Dopo 1 settimana	sangue	10,4	35,85	4,09
	liquido pleurico	9,7	16,90	4,61
Dopo 2 settimane	sangue	10,5	21,65	3,87
	liquido pleurico	9	17,18	3,87

CASO XII. — Dante P., di a. 25, da Narni. Pleurite essudativa D.

		Calcio mgr. %	Potassio mgr. %	Fosforo mgr. %
Prima del trattamento	sangue	11,2	21,79	4,25
	liquido pleurico	10	26,27	3,61

CASO XIII. — Leonardo B., di a. 32, da Matera. Pleurite essudativa D.

	Calcio mgr. %
Prima	6,5
Dopo una settimana	7,5
Dopo 2 settimane	7,5
Dopo 3 settine	7,6
Dopo 4 settimane	8,6

Dopo 2 mesi di degenza è comparso versamento peritoneale: il p. è stato di nuovo trattato con somministrazione di calcio.

Liquido peritoneale:

	Calcio mgr. %
Prima	8,2
Dopo 1 settimana	9,2
Dopo 2 settimane	9,4
Dopo 3 settimane	9,5

CASO XIV. — Vincenzo P., di a. 25 da Frosinone. Pleurite essudativa S.

Prima	7,8
Dopo una settimana	8
Dopo 2 settimane	10,6
Dopo 3 settimane	8,8

CASO XV. — Giovanni D. P., di a. 15, da Roma. Pleurite essudativa D. Modicissimo versamento peritoneale.

	Calcio mgr. %
Prima	7,7
Dopo 1 settimane	8,4
Dopo 2 settimane	10,6
Dopo 3 settimane	7,5

Liquido peritoneale: prima del trattamento: Ca mgr. 7 %

CASO XVI. — Gentile M., di a. 13, da Rieti, Pleurite essudativa D.

	Calcio mgr. %
Prima	9,5
Dopo una settimana	10

CASO XVII. — Giacomo C., di a. 11, da Roma. Pleurite essudativa S.

	Calcio mgr. %
Prima	8,7
Dopo 1 settimana	11
Dopo 3 settimane	11,2
Dopo 4 settimane	9,5
Dopo 5 settimane	10

CASO XVIII. — Giovanni M., di a. 25, da Castiglione, Sicilia. Pleurite essudativa D.

	Calcio mgr. %
Prima	7,5
Dopo 1 settimana	8
Dopo 2 settimane	7,5

CASO XIX. — Radio M., di a. 25, da Grosseto. Pleurite essudativa S.

	Calcio mgr. %
Prima	9,5
Dopo 1 settimana	9,5
Dopo 2 settimane	9,9

CASO XX. — Fernando G., di a. 35, da Roma. Pleurite essudativa S.

	Calcio mgr. %
Prima	8,2
Dopo una settimana	9,7
Dopo 2 settimane	11
Dopo 3 settimane	9,5

CASO XXI. — Elio C., di a. 19, da Perugia. Pleurite essudativa S. Liquido pleurico: Ca. mgr. 8,3 %.

CASO XXII. — Armando B., di a. 13, da Roma. Pleurite reumatica. Liquido pleurico: Ca. mg. 8 %.

CASO XXIII. — Giuseppe S., di a. 27, da Pesaro. Idrotorace da scompenso circolatorio preval. destro. Liq. pleur.: Ca. mgr. 6,3 %.

CASO XXIV. — Enrico C., di a. 20, da Roma, pleurite parapneumonica. Liq. pleur.: Ca. mgr. 9 %.

CASO XXV. — Marcello G., di a. 18, da Roma. Peritonite tubercolare (forma ascitica).

	Calcio mgr. %
Prima	10
Dopo 1 settimana	9,7
Dopo 2 settimane	10,3
Dopo 3 settimane	11,5
Dopo 4 settimane	10,5
Dopo 5 settimane	10,5

Tabella N. 1. — Contenuto in Ca, K e Ph del siero di sangue.

Caso N.	Calcio mgr. %	Potassio mgr. %	Rapporto K/Ca	Fosforo mgr. %
1	9,5	28,04	2,95	3,94
2	11,2	38,97	3,47	4,82
3	10,4	39,47	3,79	3,87
4	—	—	—	—
5	11,5	22,72	1,37	3,94
6	8,9	26,27	2,95	4,33
7	10,2	32,09	3,14	5,71
8	11,2	17,75	1,58	5,29
9	11,3	20,87	1,84	3,09
10	10,8	20,16	1,86	5,04
11	14,0	—	—	3,09
12	11,2	21,79	1,94	4,25

Tabella N. 2. — Contenuto in Ca. K Ph. del liquido pleurico.

Caso N.	Calcio mgr. %	Potassio mgr. %	Rapporto K/Ca	Fosforo mgr. %
1	9	28,40	3,15	3,61
2	8,5	22,86	2,69	3,80
3	8,3	16,33	1,96	4,43
4	8,7	—	—	4,33
5	8,6	20,23	2,35	3,33
6	7,1	18,46	2,60	3,74
7	8,9	16,33	1,83	4,43
8	8,7	21,65	2,48	6,02
9	8,2	14,76	1,80	2,97
10	11	24,85	2,25	4,33
11	12,7	16,54	1,30	2,55
12	10	26,27	2,62	3,61
13	6,5	—	—	—
14	7,8	—	—	—
15	7,7	—	—	—
16	9,5	—	—	—
17	8,7	—	—	—
18	7,5	—	—	—
19	9,5	—	—	—
20	8,2	—	—	—
21	8,3	—	—	—

Considerazioni e conclusioni.

Se esaminiamo i risultati delle nostre ricerche vediamo innanzi tutto che, per quanto riguarda il contenuto in Ca, K e Ph del sangue dei malati di pleurite assudativa, prima di ogni trattamento (Tabella n. 1): la calcemia oscilla entro limiti normali: in media mgr. 10,92 % (valori normali con il metodo di Kramer-Tisdall: mgr. 9,5-11 % cmc. di siero); i valori del potassio sono alti: in media mgr. 26,8 % (valori normali con il metodo di Kramer-Tisdall mgr. 18-22 % cmc. di siero). Il rapporto $\frac{K}{Ca}$ è risultato aumentato in media: 2,45 (medie fisiologiche secondo Brems: 1,17-2,24); i valori del fosforo sono anch'essi più alti che di norma: in media mgr. 4,30 % (valori normali con il metodo di Benedict e Theis: mgr. 3,5-4 % cmc. di siero). Per quanto riguarda il calcio perciò tenendo conto che si tratta di soggetti maschi (in cui secondo Bojnton si hanno in media valori maggiori che nella donna), quasi tutti in giovane età, in riposo in letto (fattori che tendono ad aumentare il tasso calcemico) ci sembra che i valori ottenuti siano in media normali.

L'aumento del potassio (che è stato talora riscontrato nei malati di tbc. polm., Melodia, ecc.) può essere spiegato con il fatto che le malattie febbrili si accompagnano a iperpotassiemia, per la cui patogenesi sono stati invocati dai vari AA. diversi fattori: disintegrazione dei protoplasmi di origine tossica (Kallos-Offner); emolisi aumentata; insufficienza delle ghiandole surrenali; stato di carenza relativa di vitamina C. È poi noto che nello schoch anafilattico si hanno notevoli modificazioni del ricambio minerale, con spostamento verso il sangue degli joni che in prevalenza si trovano nei tessuti, e spostamento verso i tessuti degli joni che si trovano in maggior copia nel sangue. Il K che è uno dei principali joni con affinità per i tessuti si sposterebbe per ciò verso il sangue. L'aumento della potassiemia fa parte per tanto del quadro biochimico dello shock anafilattico, peptonico ed istaminico; e volendo considerare la pleurite essudativa acuta primaria come una malattia di cui oggi da varii AA. (Corelli e prima di lui numerosi altri dal Corelli citati nel suo lavoro) si è prospettata una patogenesi allergica, si comprendono bene le variazioni del siero di sangue dei pleuritici nel senso di una iperpotassiemia.

Il rapporto $\frac{K}{Ca}$ parla per uno stato di vagotonia e di alcalosi che, come è noto, si rinvengono spesso negli stati essudativi e che caratterizzano il temperamento predisponente alle essudazioni varie, in ispecie delle sierose (Pende). Per quanto riguarda il fosforo (fosforo inorganico), come si è detto, abbiamo avuto dei valori superiori ai normali.

Esaminando poi le cifre ottenute per il Ca, K e Ph nel liquido pleurico vediamo come, conforme ai dati ottenuti da diversi AA., il calcio è contenuti nei liquidi di versamento sieroso sempre in quantità inferiore a quelio del sangue (Tabella n. 2). Infatti nel liquido pleurico il tasso del calcio è stato in media di mgr. 8,35 % di fronte a mgr. 10,92 % della calcemia; il tasso del potassio nel liquido pleurico è risultato pure inferiore alla potassiemia; in media mgr. 20,60 %, di fronte a mgr. 26,81 %; il rapporto $\frac{K}{Ca}$ ha mantenuto in media la stessa cifra che nel sangue: 2,46; il fosforo è risultato

di poco inferiore: in media mgr. 4,09 % nel liquido pleurico, in confronto a mgr. 4,30 % nel siero di sangue.

Le cifre per il calcio dei versamenti essudativi nel lavoro di Melli erano in media di mgr. 9,9 %; quelle del potassio di mgr. 21,2 %. Come si vede, dato che gli essudati presi in considerazione da Melli erano di varia natura le cifre da lui trovate e le nostre sono concordi.

Per il fosforo Ferranti e Giannetti danno valori (Ph inorganico) di mgr. 3,72 % come medie per gli essudati sierofibrinosi, di fronte alle quali le nostre sono risultate un poco più alte; non solo ma i suddetti AA. hanno riscontrato che il fosforo inorganico è negli essudati contenuto molto spesso in quantità maggiore che nel plasma sanguigno (fatto spiegato dagli AA. con la nota ritenzione di fosfati, durante il periodo di stato di alcuni processi infettivi). Anche qui però è da considerare che nel suddetto lavoro sono stati esaminati differenti essudati sierofibrinosi e ciò può spiegare la differenza nelle cifre. Ad ogni modo anche noi abbiamo trovato che le cifre del Ph inorganico del liquido pleurico sono molto vicine a quelle della fosforemia a differenza di quanto invece avviene per il calcio e per il potassio, che sono contenuti nei versamenti pleurici sempre in quantità inferiore che nel plasma.

Il fatto che sia il Ca che il K e, sebbene in minor grado, anche il Ph, siano negli essudati contenuti in quantità inferiori che nel sangue, si spiega ricordando i fattori che intervengono nelle patogenesi dello spandimento pleurico. Come è noto, la essudazione sierosa pleurica obbedisce in parte alle leggi della trasudazione (pressione intracavitaria negativa; diminuzione della pressione oncotica del siero di sangue; aumentata pressione venosa, ecc.) e questo ci spiega perchè i suddetti elettroliti si trovino nel liquido pleurico in quantità inferiore al siero di sangue; ma essa avviene però attraverso una lesione, dovuta al processo infiammatorio, della normale struttura anatomica e delle proprietà fisico-chimiche degli endoteli vasali, con aumento della permeabilità capillare; e questa lesione ci spiega il passaggio di sostanze diffusibili in quantità superiore che nella semplice trasudazione, non solo ma anche il passaggio di sostanze non diffusibili.

Venendo ora ad esaminare i risultati dei dosaggi del Ca, K e Ph nel siero di sangue e nel liquido pleurico durante il trattamento con gluconato di Ca, vediamo che per quanto riguarda il sangue: la calcemia ha avuto il seguente comportamento: nei casi in cui le cifre di partenza erano normali (caso I, II, III, IV, V, VI, VII, X) il tasso calcemico è andato aumentando durante la calcioterapia e in qualche caso, in cui la ricerca è stata prolungata di più, dopo aver raggiunto un aumento di 1-2 mgr. è andato leggermente scendendo, mantenendosi però quasi sempre superiore alle cifre di partenza; nei casi in cui le cifre erano un po' più alte delle normali (caso VIII, IX, XI) la calcemia durante il trattamento anzichè salire è diminuita, dimostrando con ciò che la terapia calcica può rappresentare un fattore di normalizzazione del tasso calcemico, più che un fattore ipercalcemizzante.

E ciò in accordo con quanto aveva trovato Bufano, nelle curve calcemiche da gluconato di calcio, che cioè la calcemia alla fine della curva scende spesso al disotto dei valori di partenza, sopratutto quando questi erano alti, dimostrando che la calcemia può raggiungere negli individui normali un certo livello, oltre il quale anche un forte stimolo all'aumento provoca nell'organismo reazioni vivaci, che portano il tasso calcemico ad un livello più basso dell'iniziale. Lo stesso ha trovato Archi nel suo lavoro sulle curve cal-

cemiche da iniezioni endovenose di varie soluzioni calciche di cui alcune isojonizzate.

Per quanto riguarda la potassiemia questa ha avuto uno spostamento inverso alla calcemia, e cioè è diminuita, nella maggioranza dei casi, in seguito al trattamento calcico (caso II, III, IV, VI, VII, IX, X); in tre casi è rimasta pressapoco eguale (caso I, V, VIII).

Il rapporto $\frac{K}{Ca}$ è quindi diminuto; anche questo è in accordo con quanto era stato trovato da Bufano, per le curve calcemiche di cui sopra si è detto.

La fosforemia nella maggioranza dei casi è aumentata (così nei casi I, II, III, V, IX, XI); in 4 casi è leggermente diminuita (casi VI, VII, VIII, X). Per quanto riguarda il tasso del calcio nel liquido pleurico, questo ha seguito lo stesso comportamento della calcemia. È aumentato durante il trattamento con calcio (casi I, II, III, IV, V, VI, VIII, IX, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX); nei casi X e XI però in cui le cifre di partenza erano alte il calcio anzichè aumentare è un po' diminuto, presentando così lo stesso fenomeno della calcemia.

Il potassio nel liquido pleurico è aumentato nei casi II, III, V, VI, VII, IX, XI, in cui era normale o leggermente inferiore al normale; è invece diminuito nei casi I, IV, VIII, X, in cui era superiore al normale.

Il fosforo è aumentato nella maggioranza dei casi I, II, III, V, VII, IX, X, XI è diminuito nell'VIII caso in cui il valore di partenza era molto alto (mgr. 6,02 %); è rimasto pressapoco uguale nei casi IV e VI.

Concludendo perciò possiamo dire che il trattamento con calcio ha provocato: un aumento della calcemia, eccettuati i pochi casi in cui la calcemia di partenza era superiore alla norma e nei quali si è avuta una diminuzione di essa; una diminuzione della potassiemia, con diminuzione del rapporto $\frac{\text{potassio}}{\text{calcio}}$; un comportamento non costante della fosforemia, pur tendendo questa in più casi all'aumento; nel liquido pleurico, il calcio è aumentato, eccettuati i pochi casi in cui la cifra di partenza del calcio era alta; il potassio nella maggior parte dei casi è aumentato; il fosforo è anch'esso aumentato nella maggioranza dei casi.

Come si vede le modificazioni della calcemia e del tasso del calcio nel liquido pleurico sono le più concordi, in quanto che in ambedue i liquidi si è avuto un aumento in seguito a trattamento con calcio.

Il potassio invece, mentre generalmente diminuisce nel sangue, aumenta nel liquido pleurico. Abbiamo però visto che le cifre di partenza della potassiemia erano molto alte (forse anche per lo stato febbrile degli ammalati) mentre le cifre del potassio nel liquido pleurico erano molto più basse.

Si ha quindi con la calcioterapia un equilibrio del tasso potassico nel sangue e nel liquido pleurico.

Il fosforo tende generalmente in tutti e due i liquidi (sangue ed essudato) all'aumento.

Queste sono dunque le nuove condizioni umorali che si creano nell'organismo dei malati di pleurite essudativa acuta primaria con la somministrazione di composti organici di calcio, e di cui bisogna tener conto, per il loro effetto sul riassorbimento della essudazione.

L'aumento del calcio ematico (cui si accompagna una costante diminu-

zione del potassio e un meno costante aumento del fosforo) sarebbe di per sè favorevole a richiamare liquidi nel sangue, conoscendo il valore che hanno il calcio e il potassio e il fosforo nel ricambio idrico. Melli ha visto che se si pone a dializzare essudato contro siero e si aggiunge al siero del $CaCl_2$, poichè questo si lega (tutto o per la maggior parte) alle proteine del siero e non può così diffondere (o lo può solo in parte), richiama liquido verso il siero.

Altrettanto potrebbe avvenire in vivo. Ma l'aumento del calcio nel sangue è subito seguito da un proporzionale aumento di questo elemento nell'essudato e ciò si viene ad opporre alle nuove condizioni che si vorrebbero creare nell'organismo con l'introduzione dell'elemento.

Però la questione diviene più complessa se si considera che il calcio si trova nel sangue diviso (quasi esattamente in parti eguali) in due differenti stati chimico-fisici: calcio diffusibile (di cui 2/5 sono ionizzati) e calcio non diffusibile combinato con i colloidi del sangue formando un globulinato di Ca (Loeb), adsorbito o comunque legato alle albumine.

L'azione fisiologica del calcio nei tessuti è soprattutto esplicata dal calcio ionizzato il quale è mantenuto in quantità costante nell'organismo mediante sistemi regolatori.

Esperienze di Melli hanno dimostrato che il Ca contenuto negli essudati è composto di una parte diffusibile che sta di fronte a quella indiffusibile in una proporzione maggiore che nel sangue. Ora potrebbe ammettersi che l'aumentato tasso calcemico prodotto dall'introduzione di Ca nell'organismo, si accompagni, nel liquido di versamento pleurico e nel sangue stesso, a modificazioni nei rapporti fra calcio diffusibile e calcio non diffusibile (jonizzato o non), favorevoli al riassorbimento dell'essudazione.

Tali modificazioni noi non abbiamo potuto vedere, non avendo studiato il comportamento delle diverse frazioni del calcio (diffusibile e non diffusibile).

Ma oltre alle modificazioni del calcio nel sangue e nel liquido pleurico, vanno considerate anche quelle del potassio, che, come si è visto, tende nettamente a diminuire nel sangue, mentre nel liquido pleurico aumenta se era in quantità normale o leggermente inferiore; diminuisce se era contenuto in quantità superiore alla normale.

Con queste modificazioni si ha uno spostamento dello jone K, dal sangue verso i tessuti, spostamento inverso a quello che si verificherebbe nella fase di essudazione, e che potrebbe esser favorevole al riassorbimento del liquido.

Questi spostamenti elettrolitici vanno considerati, nel loro effetto sul riassorbimento dell'essudato, insieme alle azioni che il calcio esplica sulla cellula, sui suoi colloidi, sulla membrana cellulare in particolare, e insieme alle altre numerose azioni generali del calcio.

RIASSUNTO.

Nei malati di pleurite essudativa acuta primaria è stato trovato, nel siero di sangue: Ca normale; K e Ph aumentati, sopratutto il K con aumento del rapporto K/Ca. Nel liquido di versamento pleurico: Ca, K, Ph sono contenuti in cifre inferiori a quelle del siero di sangue.

Il trattamento con composti organici di calcio produce: nel sangue aumento del Ca, eccettuati i pochi casi in cui la calcemia di partenza era superiore alla norma e nei quali si è avuta una diminuzione di essa: diminuzione del K, con diminuzione del rapporto K/Ca; aumento in parecchi casi

del Ph; nel liquido pleurico; eguale comportamento del Ca che nel sangue; aumento del K e del Ph nella maggioranza dei casi.

Si fanno alcune considerazioni su queste nuove condizioni umorali e sulla loro influenza nell'andamento dell'essudazione.

BIBLIOGRAFIA.

ACHARD ORNSTEIN. Comp. Ren. Soc. Biol., 1930, 104.
ACHARD, LEVY e PACU. Comp. Ren. Soc. Biol., 1931, 107.
ANTOGNETTI L. *Dati comparativi sulla concentrazione delle proteine e degli elettroliti del plasma e dei trasudati*. Pathologica, 27, marzo 1935.
ARCHI A. Riv. di Clin. Med. n. 11, 12, 1935.
BECKER. Zeits. f. Tub., 53, 198, 1929.
BLUM, AUBEL e HANSKULCHT. Com. Ren. Soc. Biol., 84, 369, 1921.
BOONSHAFT. Ann. Rev. Tub., 21, 587, 1930.
BAYNTON. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1931.
BREMS. *Ueber den Kalium- und Calcium-Gehalt des Blutserums, unter gewissen pathologischen Verhältnissen*. Acta Med. scand., 66, 1927, 473.
BUFANO M. Clin. Med. It., n. 6, 1928.
CANOVA. Pol. sez. med. febbraio 1940.
CORELLI. Min. Med., 2-9 giugno 1939.
DA RIN. Clin. Med. It., 6, 1927.
DE CANDIA. *Le basi moderne della calciterapia*. Min. med., vol. I, n. 10, 1935.
DE SANTIS T. *Modificazioni fisico-chimiche sul siero di sangue e nei liquidi di versamento (trasudati ed essudati di sierositi specifiche) dopo trattamento con tubercolina*. Diagnosi, 1938, a. XVII, n. 4.
DUMITRESCU-MANTE. Comp. Rend. Soc. Biol., 1929, 100.
DUMITRESCU, MANTE e PETROVANO. Journ. Phys. et Path. genérale, 1931, 20, 2.
FERRANTI e GANNETTI. Riv. Clin. Med., 1934, n. 13.
GOLD. Arch. int. Med., 42, n. 4, 576, 1928.
ID. Journ. of Pharmac., 34, n. 2, 169, 1928.
HEIN. Beitr. Klin. Tbc., 73, 569, 1930.
HOPPE, SEYLERS. *Der Gehalt von Plasma, Serum und Erytrocyten an Ca, K Na*. Ztschr., 250, 1937, 221.
KAUNITZ. *Mineralstoffwechsel bei seröser Entzündung*. Zeit. f. Klin. Med., 131, 1937, 192.
KALLOS-OEFFNER L. *Ueber Kaliumgehalt des Blutserums in Fieber*. Acta med. Scand., 85, 1935, 221.
KRIECH. Ztschr. f. Tuberk., 72, 1935.
KENNER A. *Beobachtungen zur Calciumtherapie der Lungentuberkulose*. Praxis, n. 19, 11 maggio 1933.
LIEBERMAN A. e COOPERMAN N. Arch. internat. de Pharm. et Therap., vol. III, fasc. 11. 1936.
LOEWENBRAUM. Scien. Médic., 15 ottobre 1934.
LINNEWECH. *Regolazione del quantitativo di calcio del sangue*. Klin. Woch., 11 marzo, 1939.
LENCI e TOSI. *Biochimica degli essudati nella pleurite sierofibrinosa parapneumotoracica*. Riv. di pat. e clin. d. tub., 11, 30 novembre 1937.
MELLI G. La Sperimentale, fasc. 4, 1926.
MELODIA. Pediatria, 1933, pg. 1506.
MAGNUS LEVY. D. Med. Woch., 46, 504, 1920.
MILLER. *Diffusible calcium of transudates in vivo*, J. Biol. Chem., 122, dic. 1937.
MEZEY. *Il calcio nella fisiologia, nella patologia e nella terapia*. Schw. Med. Woch., 10 dicembre 1938.
NEDDERMEYER. Tuberkulose, n. 1, 1927.
NIGOUL-FOUSSAL. Scien. Médic., 135, 1939; 294, 1935.
ORIANI. Clin. Med. Ital. 6, 475, 1925.
PISANI V. e SMEJKAL F. Tubercle, febbraio 1934, pp. 216-221.
PERNET. Thèse de Nancy, 1929.

PENDE. *Trattato sintetico di Patologia e Clinica Medica*. Ed. Principato.
ID. Patologia Medica Sintetica Vallardi.
ROTHLIN E. *Coimbra Médica*, vol. II, n. 8, ottobre 1935.
ROTHLIN E. e SCHALCH W. R. Zeits. f. d. ges. exper. Med., 94, fasc. 1-2, 1934.
ROTHLIN E. *Experimentelle Untersuchengen ueber Resorption und Wirkungsweise des gluconsauren Calcium*. Zeits, f. d. ges. exper. Med., 70, 5-6, 1929.
ROCCHINI e GUZZI. *Ricerche e considerazioni sul meccanismo di riassorbimento dei versamenti sierosi*. Arch. Pat. e Clin. Med., 1937, n. 5.
SECHI V. L'Ateneo parmense, vol. X, 1938.
STOLFI E. Boll. Soc. It. Biol. Sper., v. XI, n. 1, 1936.
SCHADE, CLAUSSEN, HABLER, HOFF, MOCHIZUCKI e BIRNER. Zeitschr. f. experim. Med. 49, pag. 334.
TRINCAS e PESCATORI. *I valori del Ph. negli essudati pleurici e polm.*, Clin. 1937, n. 3.
UNDRITZ E. *Calciumtherapie*. Schw. mediz. Jahrb., 1934, S. LXVII.
ID. Munch. Med. Wsch., 78, 1741, 1931.
WILLEMIN F. e LUCIANIE. J. Les Sciences Médicales, 10 marzo 1932.

III.

RIVISTA SINTETICA

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal prof. CESARE FRUGONI

La vitamina antiemorragica

I suoi problemi sperimentali e clinici.
(Rivista sintetica).

Dott. MARIO STEFANINI, medico interno

Nel 1929 i danesi H. Dam e F. Schönheyder, studiando nel pulcino alcune diete scorbutigene, si trovarono di fronte ad una sindrome che ricordava, per molti aspetti, lo scorbuto sperimentale e che si traduceva nella comparsa di abbondanti emorragie ubiquitarie. La sindrome si accompagnava ad anemia ed a disturbi della crescenza; ma non era modificata dalla somministrazione di acido ascorbico o di succo intero di limone.

Nel 1930, gli stessi autori, e questa volta intenzionalmente, ripresero queste esperienze. Osservarono allora che a prevenire ed a curare tale sindrome era necessaria la somministrazione di un fattore estrinseco presente in un gran numero di vegetali, ed in gran quantità nel fegato di maiale.

La misteriosa sostanza fu da essi denominata vitamina K (Koagulation-vitamine), e da altri autori, successivamente, fattore T.

Lo stesso Schönheyder potè dimostrare che il quadro emorragico macroscopico si accompagnava ad un quadro emogenico tipico caratterizzato da un ritardo del tempo di coagulazione.

Nel 1933, gli americani Holst e Halbroock e, nel 1935, lo stesso Schönheyder precisavano con sicurezza il discusso quadro ematologico ed emogenico della sindrome emorragica da carenza del fattore antiemorragico K, accostando al ritardo del tempo di coagulazione, una diminuzione del tasso della protrombina del plasma.

Lo stesso risultato, ma indipendentemente, ottennero, nel 1935, l'Almquist e lo Stokstad, i quali inoltre valorizzarono le lesioni riscontrate nel pulcino e nel pollo giovane a livello della mucosa del ventricolo (da essi definite come erosioni) quali segni

---

NOTA. — Le ricerche sperimentali originali (Stefanini) citate in questo articolo, sono state eseguite nel laboratorio di Chimica e Chimico-Fisica della Clinica, diretto dal prof. MARIO COPPO, aiuto e docente che qui vivamente ringrazio.

di certezza per la diagnosi della sindrome emorragica da carenza alimentare di fattore K, anche muta di altri sintomi.

Questi studi non rivestivano importanza eccezionale; venivano però notevolmente valorizzati dalle conclusioni delle ricerche successive.

Richiamandosi alle prime osservazioni, pubblicate nel 1935 dai connazionali Quick, Brown e Bancroft, nel 1936 l'Hawkins ed il Brinkhous dimostravano che identica sindrome emorragica si presentava nel cane a cui fosse praticata una fistola biliare. Lo stesso fenomeno illustravano nel ratto il Greaves e lo Schmidt; ed il Vadsten, nello stesso anno, confermava il reperto come conseguenza della legatura del coledoco riportando la sindrome emorragica istituitasi ad una diminuzione nella assunzione di fattore antiemorragico nel quadro di una diminuita assunzione di tutti i fattori alimentari liposolubili. Osservazioni analoghe sul pollo facevano poi, nel 1938, i danesi Dam e Glavind. Ed il Quick, nel 1937, comunicò di aver dimostrato che nel plasma di questi ratti si poteva constatare, servendosi di un metodo da lui stesso elaborato, un notevole calo del tasso di protrombina del plasma.

Non anticipo per ora alcun dato su quanto, richiamata l'attenzione sull'importanza della carenza di un fattore estrinseco denominato vitamina K nel determinismo di una sindrome emorragica in condizioni sperimentali di stasi biliare, è stato fatto in seguito per dimostrare quali siano le condizioni nel campo della patologia umana, in cui si nota la comparsa di una sindrome emorragica che presenti gli stessi caratteri di quella sperimentale: ne parlerò più ampiamente in seguito.

Voglio qui soltanto ricordare un gruppo di studi, di cui cercherò più oltre di lumeggiare l'importanza in rapporto alle ricerche compiute sull'esistenza di un fattore alimentare antiemorragico: quelli che si riferiscono alla così detta « sweet clover disease ». Il Quick, nel 1937, richiamò l'attenzione sulla « malattia da trifoglio dolce » studiata, per primo dallo Schofield e lumeggiata nei suoi elementi fondamentali dal Roderick.

Anche questa malattia, il cui meccanismo patogenetico è quello di una intossicazione e di una lesione epatica (per le ragioni che saranno citate in seguito), presenta, dal lato emogenico, un notevole calo del tasso di protrombina ematica, svelata da un forte ritardo del tempo di coagulazione determinato con un metodo particolare (A. Fischer).

*
* *

La storia della vitamina K è breve e brillante: a pochi anni dai primi tentativi che ne fecero supporre nebulosamente l'esistenza, già oggi, e lo si vedrà in seguito, siamo in possesso di un imponente complesso di dati sperimentali e clinici della più alta importanza.

La vitamina antiemorragica ha ormai superato la fase sperimentale nell'animale, da cui molte sue sorelle non sono più uscite: pure il suo studio continua ad essere molto interessante. Molti punti oscuri restano: tutto non è ancora noto della vera natura della vitamina K e del suo meccanismo di azione.

La mancanza, in Italia, di una rivista d'insieme sull'argomento, mi ha indotto ad esporre, con una certa larghezza, quanto sino ad oggi si è concluso nei riguardi dei problemi sperimentali e clinici collegati allo studio della vitamina K.

Che cos'è il fattore antiemorragico (vitamina K)?

La entità e la natura chimica del cosiddetto fattore esogeno antiemorragico sono non del tutto completamente note. Questo perchè l'unico metodo di dimostrazione e di dosaggio della cosiddetta vitamina K oggi conosciuto, il metodo biologico (che sarà descritto più avanti) è poco agevole e poco sicuro per ricerche d'indole chimica, perchè assai complesso e non sempre matematico nei risultati.

H. Dam, cercando di ottenere la vitamina dalla sorgente più conosciuta allora: l'alfalfa (erba medica), per primo, nel 1934, osservava trattarsi di una sostanza solubile nei grassi e nei solventi dei grassi e contenuta nella frazione non saponificabile dell'estratto etereo dell'alfalfa. Non ritenne che la sostanza potesse avvicinarsi od identificarsi con gli steroli.

Agli stessi risultati giunsero l'Almquist (1935) ed il Quick (1936).

In seguito, nel febbraio del 1938, l'Osterberg comunicò che un preparato vitaminico K notevolmente puro e di buona concentrazione non contiene nè nuclei sterolici. nè nuclei aromatici, nè, probabilmente, azoto, fosforo, solfo e nuclei organici derivati.

Nell'agosto del 1938, un importante contributo venne dagli americani Almquist, Klose e Mecchi. Questi autori si servirono del metodo biologico preventivo per la dimostrazione ed il dosaggio della vitamina K. E dimostrarono anzitutto, in gruppi di pulcini, l'attività preventiva verso la sindrome emorragica da carenza alimentare di fattore K di un concentrato vitaminico ottenuto con la distillazione a pressione fortemente ridotta dell'estratto in esano di alfalfa secca.

Questo concentrato è stato poi sottoposto a vari trattamenti, ed, in seguito, aggiunto alla dieta carenzata di gruppi di pulcini per saggiarne la attività preventiva di fronte alla sindrome emorragica. È bene premettere che dopo ogni trattamento, il concentrato era ripreso con esano (per eliminare ogni sostanza idrosolubile secondariamente introdotta e per fissare il contenuto vitaminico). I risultati furono riassunti così dagli autori.

La vitamina emorragica, mentre non contiene gruppi nè alcoolici nè carbonilici (CO) nè fenolici, presenta certamente uno o più gruppi alifatici ed uno o più doppi legami.

La sua attività è distrutta dagli agenti ossidanti ed affatto da agenti riduttori.

Gli acidi dànno gradi variabili di distruzione della vitamina.

E gli autori conclusero che si può ritenere che la vitamina sia un complesso idrocarburo insaturo.

La stessa opinione manifesta l'Osterberg in un lavoro del novembre 1938.

Intanto, con altri intenti, pure nel 1938, il Dam, riprendendo con i suoi collaboratori analoghe ricerche dello Schönheyder (1936) dimostrò che il contenuto in vitamina antiemorragica è, nelle piante, direttamente proporzionale al contenuto in clorofilla. Più ricche delle altre per contenuto vitaminico sono infatti le piante verdi, ed, in queste, le foglie rispetto alle radici, ai bulbi ed ai tuberi. Lo Schönheyder aveva già notato che le foglie delle piante fatte crescere al buio sono prive di attività antiemorragica.

Negli ultimi mesi di quest'anno si sono compiuti notevolissimi progressi nella conoscenza della natura chimica della vitamina K.

Gli studi di Mc Kee e dei suoi collaboratori hanno innanzitutto dimostrato che le proprietà soprattutto chimiche della vitamina antiemorragica estratta dall'alfalfa sono di poco diverse da quelle della vitamina estratta dalla farina di pesce. Gli Autori hanno dimostrato la natura chinonica di entrambe distinguendo la prima con K^1 e la seconda con K^2.

Le ricerche fondamentali del Karrer e del Fieser hanno dimostrato che lo spettro di assorbimento della vitamina K è pressochè identico a quello degli idrochinoni e del tutto simile a quello di alcuni naftochinoni.

Subito dopo l'Almquist ed il Klose dimostravano la proprietà antiemorragica del « ftiocol », che riporta a normale il tasso di protrombina del pulcino in avitaminosi sperimentale alla dose di 20 mgr. per Kgr. di dieta. Il « ftiocol » estratto dall'Anderson e dal Newmann dal pigmento del bacillo tubercolare è un 2 metil 3 idrossil 1-4 naftochinone.

Posti gli studi su questa strada, poco dopo al Thayer al Doisy ed ai loro collaboratori è riuscito di identificare la vitamina K con il 2 metil 3 fitol 1-4 naftochinone.

Al contrario il Fieser ha creduto di poter affermare che la vitamina K^1 è un 2-6 dimetil 3 fitol 1-4 naftochinone, mentre la vitamina K^2 è un 2-3 difarnesil 1-4 naftochinone.

L'azione biologica della vitamina K è pressapoco ripetuta da questi composti sintetici ottenuti in via chimica.

Pare anzi che l'attività antiemorragica di questi composti sia (le esperienze relative sono state sinora compiute solo sul pulcino) piuttosto aspecifica perchè propria di una lunga serie di naftochinoni, anche se privi del gruppo fitolico ed anche se il gruppo metilico è sostituito da uno acetilico (prodotti sintetici del Thayer e del Doisy).

In complesso, però, gli autori americani paiono credere che l'attività di questi naftochinoni sia generalmente inferiore a quella della vitamina quale si ottiene dall'alfalfa se si spinge la purificazione al massimo.

Per concludere, la vitamina K (Dam, 1934) è, allo stato attuale delle acquisizioni sull'argomento, un fattore esogeno (alimentare) liposolubile, contenuto nella frazione non saponificabile dell'estratto etereo di alcune piante, la cui somministrazione giornaliera è necessaria per la prevenzione di una particolare sindrome emorragica di alcuni animali di esperimento, caratterizzata principalmente da una diminuzione del potere di coagulazione del sangue, per la diminuzione del tasso di protrombina del plasma e da un variabile tendenza alle emorragie parenchimali; la sua aggiunta ad una dieta priva di fattore K è capace di far regredire lo stato di avitaminosica in atto. Pare essere, chimicamente, identificabile con il 2 metil 3 fitol 1-4 naftochinone.

Le proprietà della vitamina antiemorragica

I principali caratteri fisici della vitamina K ottenuta mediante processi di estrazione sono, riassumendo, i seguenti:

1) la vitamina è relativamente stabile al calore, alla luce ed ai raggi ultravioletti;

2) non è facilmente adsorbibile: ad esempio, non è affatto adsorbita dall'ossido di magnesio e dal carbone attivato;

3) sembra essere otticamente inattiva;

4) ha un peso molecolare di circa 525 (Almquist, Klose e Mecchi) alla determinazione col metodo alla canfora del Rast.

Questi dati, malgrado tutto, non possono essere che approssimativi, dato che non si conosce il grado di purezza dei concentrati della vitamina, su cui sono praticate le esperienze per la loro determinazione.

Nulla si può dire poi dei caratteri organolettici della vitamina antiemorragica, poichè questa non è stata ancora ottenuta in stato di assoluta e sicura purezza, mediante processi estrattivi.

Delle proprietà chimiche molto si è detto in precedenza: così della liposolubilità e del comportamento della vitamina di fronte a vari reagenti. Si è però ancora accertato che:

1) la vitamina è alcalilabile;

2) è facilmente solubile non solo in esano, in etere di petrolio, in etere solforico, ma anche in acetone, in solfuro di carbonio, in cloroformio ed in alcool metilico, che è il solvente di elezione dell'estratto vitaminico di cui conserva immutate per lungo tempo tutte le proprietà;

3) è invece del tutto insolubile nell'acqua, nell'alcool etilico (?) ed in una miscela acqua-alcool etilico al 50 %.

Dove si trova la vitamina antiemorragica.

Il metodo di dimostrazione e di dosaggio della vitamina K applicato al pollo giovane ed al pulcino dal Dam (metodo indiretto curativo) e dall'Almquist (metodo indiretto preventivo) ha permesso di stabilire che:

1) *Sono ricche di vitamine antiemorragica*: tutte le piante verdi (soprattutto le foglie) ed in particolare: lo spinacio, l'alfalfa (da cui partono i più usati procedimenti per ottenere concentrati vitaminici); il cavolo; il pomodoro; l'avena.

2) *Hanno scarso contenuto in vitamina antiemorragica*: quasi tutti i cereali (grano; mais; dura; riso non brillato); i fiori di girasole; l'olio di germogli; il lievito; il giallo d'uovo di pollo. Tutte le radici e tutti i tuberi.

3) *Sono privi di vitamina*: le patate; le carote; molti semi in generale; il succo di limone; l'olio di fegato di merluzzo.

Sperimentando sul pollo giovane, si è avuto modo di osservare come i succhi di alcune frutta (limoni, arance, pere) siano molto poveri di contenuto vitaminico. Ne sono, al contrario, assai ricchi il grasso di fegato di maiale e di coniglio e l'olio che se ne ottiene; così da far pensare che il fegato rappresenti, per la vitamina, un organo di deposito e di riserva.

Le recenti ricerche del Dam e collaboratori (1938) hanno permesso inoltre di stabilire il valore vitaminico delle singole speci vegetali e di evidenziarlo in cifre colla determinazione delle unità vitaminiche in ognuna contenute:

VEGETALE	Unità K (+) per gr. di sostanza secca (Dam)
Foglie verdi:	
Alfalfa (a seconda i semenzai)	da 200 a 400
Cavolo (broccolo)	400
Cavolfiore	400
Castagno	800
Erba di prato	200
Spinacio	550
Urtica	400
Foglie eziolate pallide:	
Pisello (con lo stelo cresciuto al buio)	70
Cavolo (foglie interne)	100
Foglie variegate (clorofilla ad aree):	
Codiaeum variegatum:	
Parti verdi	300
» gialle	250
Fiori di:	
Girasole	20
Cavolfiore	70
Frutta di:	
Fragola (matura)	15
Pomodoro: acerbo (verde)	100
» maturo (rosso)	50
Semi di:	
Girasole	meno di 10
Canapa	40
Fagiolo	14
Pisello (da semina)	25
Avena	meno di 10
Frumento: seme	meno di 5
» germe	meno di 5
Grano	meno di 5
Radici e tuberi:	
Patate	meno di 10
Carote	circa 10
Piante umbrose:	
Muschio	press'a poco 50
Lichene	press'a poco 50
Funghi in genere	press'a poco 10

(*) Per la definizione di unità K vedi pagina 235

Son questi dati che giustificano la regola che il contenuto in vitamina K di un vegetale è direttamente proporzionale all'entità della sua frazione clorofillica.

TITOLAZIONE DELLA VITAMINA ANTIEMORRAGICA.

Per il dosaggio del fattore esogeno antiemorragico nelle varie sostanze in esame, non conosciamo ancora nè un metodo chimico (che è sempre il migliore) nè uno spettroscopico.

I due metodi di titolazione oggi conosciuti sono entrambi di ordine biologico e basati sull'attività preventiva o curativa della sostanza in esame, rispetto alla sindrome avitaminosica del pollo giovane o dei pulcino, determinata con la somministrazione prolungata di una dieta particolare priva di vitamina K.

Il metodo preventivo è stato studiato dall'Almquist (1935): di due gruppi di pulcini di determinato peso, uno, di controllo, è allevato a dieta ordinaria, l'altro a dieta priva di fattore K con aggiunta, dopo un certo tempo, di quantità variabili della sostanza in esame.

Dopo alcuni giorni (di solito da 3 a 5) la determinazione del tempo di coagulazione, secondo il metodo originale del Fischer, ci rivela qual'è la quantità di sostanza in esame che contiene una unità antiemorragica, essendo questa la quantità di sostanza sufficiente a mantenere nei limiti normali il tempo di coagulazione del sangue del pulcino. Diventa così facile calcolare il contenuto di unità vitaminiche dell'unità di volume e di peso della sostanza.

Accanto a questo metodo, esiste quello curativo del Dam: primo in ordine di tempo (1934) e preferito da quasi tutti i ricercatori. Alimentandoli con un cibo privo del tutto di vitamina K, alcuni gruppi di pulcini o di giovani polli sono portati ad uno stato di avitaminosi K accertata mediante la determinazione del tempo di coagulazione del tasso di protrombina del plasma. Alla dieta di questi animali, si aggiunge allora, in quantità variabile, la sostanza in esame e dopo 3 giorni si ripete la determinazione del tasso di protrombina. Secondo il Dam, l'unità K è « la più piccola dose quotidiana per grammo di pollo, capace di riportare in 3 giorni al normale il tempo di coagulazione ». E secondo Dam, essa corrisponde al contenuto vitaminico di 2 mgr. di uno speciale preparato dallo spinacio. Egli ha fissato a 550 unità il contenuto vitaminico di 1 gr. di spinacio secco. Per il calcolo delle unità vitaminiche, si procede come al metodo dell'Almquist.

Ugualmente attendibili appaiono i risultati ottenuti con uno o l'altro dei due metodi. Salva sempre la riserva che risultati sicuri si hanno solo quando il tasso di protrombina, per effetto dell'alimentazione con dieta carenzata, sia disceso, nell'animale da esperimento al disotto del 10-12 % così da dare apprezzabili ritardi nel campo di coagulazione.

COME SI OTTIENE LA VITAMINA ANTIEMORRAGICA.

Per ottenere la vitamina K o meglio un estratto a sufficiente concentrazione vitaminica sono stati proposti diversi metodi: tutti buoni, sebbene sussista sempre la riserva che i prodotti finali di tali procedimenti possano rappresentare, piuttosto che la vera vitamina allo stato puro, un composto qualunque, forse anche di composizione costante, in cui il fattore antiemorragico può essere variamente presente. La scoperta dei nuovi prodotti sintetici ad azione antiemorragica non ne diminuisce l'importanza essendo sempre necessario controllare l'azione biologica dei composti sintetici attraverso il loro confronto con i prodotti ottenuti con processi estrattivi, la cui attività biologica è ormai universalmente accertata.

L'Osterberg, il Butt e lo Snell lasciano putrefare in ambiente umido la farina di pesce (fish meal) e ne estraggono con l'etere di petrolio la vitamina che si è formata. Si parte da 6,8 kg. di farina di pesce commerciale: questa è dapprima trattata con etere per estrarne gli olii naturali, e poi si lascia asciugare spontaneamente la melma residua. Compiuto questo tempo si aggiunge acqua in proporzioni date (di solito 1/2) e si lascia putrefare il materiale, in ambiente umido, per circa 10 giorni. Il materiale, quale si recupera, è assai ricco di vitamina antiemorragica: è passato in una corrente

d'aria e poi è trattato con etere di petrolio. La ganga rimasta al fondo è gettata e l'olio che resta dopo l'estrazione nel vuoto dell'etere di petrolio è usato come concentrato di vitamina K. (K_2 del Mc Kee). Per ogni chilo di farina di pesce, si raccolgono 2 cc. di questo prodotto attivo, nel pollo, nella quantità di 10 mgr. per Kgr. di dieta.

L'Almquist (come altri autori) parte invece dall'alfalfa.

Da quest'erba, mediante esano, si estrae un complesso vitaminico assai impuro che è liberato poi dai pigmenti verdi, dalla carotina e dalla xantofilla mediante l'aggiunta successiva (centrifugando ad ogni tempo) di ossido di magnesio e di carbone attivato.

Si concentra il liquido ottenuto sino ad 1/18 del peso dell'alfalfa, e lo si pone in ghiacciaia a — 1°,1 per 24 ore. Decantata la parte solida, il liquido rimasto è concentrato nel vuoto sino ad 1/36 del peso dell'alfalfa solida di partenza. Si evapora ancora la soluzione, che ha assunto un bel colore giallastro, sotto vuoto, sino ad ottenere un residuo solido che è ripreso, ad egual volume, con alcool metilico. Eliminato il fondo rossastro che si forma (composto da carotinoidi) la soluzione è raffreddata per 24 ore a — 1,1° ed è ancora concentrata sino ad 1/36 del peso dell'alfalfa. Si può volendo, procedere oltre ed aggiungere acqua distillata in proporzione 1/10 raffreddando poi a — 1°,1.

La centrifugazione porta allora ad isolare una piccola quantità di olio rossastro, che può essere filtrato ed essicato nel vuoto. Questo olio è attivo nella quantità di 2 mgr. per chilogrammo di dieta. Se se ne rimuove il colore rossastro mediante adsorbimento con ossido di magnesio, si ottiene un liquido di aspetto oleoso e di colore giallastro che ha la stessa attività del precedente.

Se si distilla, cautamente, sotto vuoto molto spinto, il concentrato ottenuto, prima di purificarlo con l'aggiunta di acqua, si ottengono tre frazioni: la I (46 % del concentrato di partenza) è un olio che distilla a 40°-60°; la II (38 %) è un olio viscoso giallognolo che distilla a 120°-145°; la III (16 %) è un residuo rossastro. La frazione giallognola è attiva nella quantità di mgr. 0,5 per chilogrammo.

Più semplicemente, ma con uguali buoni risultati, riprendendo a grandi linee il procedimento dell'Almquist, si può preparare un concentrato vitaminico ottenendolo, nell'ignoranza della natura della vitamina, solo attraverso tempi e procedimenti di ordine fisico. Si parte da erba medica, con un buon tasso di umidità (oltre il 70 %), di un medicaio in buona vegetazione. 200 grammi di erba medica, seccata all'aria (al buio ed alla temperatura ambiente media 16°-20° C.) e macinata finemente sono esauriti in 3 riprese, della durata di 24 ore ciascuna, con 800 cc. di etere di petrolio per volta.

Il residuo umido proveniente dalle 3 estrazioni è trattato in mortaio con 100 gr. di sabbia silicea e 200 cc. di etere di petrolio. Il tutto è filtrato su filtro a filtrazione rapida e lavato, in quattro riprese, in 100 cc. di etere per volta.

In totale, quindi, per ogni 100 gr. di alfalfa, si impiegano 1500 cc. di etere di petrolio. Ottenuta in tal modo la soluzione del complesso vitaminico, si eliminano i pigmenti verdi mediante aggiunta di circa 50 gr. di ossido di magnesio, finemente polverizzato. Dopo un giorno di contatto, agitando di frequente, la melma di MgO è separata con filtrazione rapida.

La carotina e la xantofilla ancora presenti sono fatte assorbire da carbone attivo aggiunto via via in piccole quantità nella soluzione continuamente agitata fino a che le particelle di carbone agglutinate ricadono al fondo lasciando la soluzione limpida ed incolore.

Il carbone è separato per filtro a filtrazione rapida e lavato più volte con etere per recuperare la vitamina eventualmente trattenuta dal carbone stesso. La soluzione, limpida ed incolore, è concentrata fino a circa 10 cc. distillando a pressione ridotta intorno ai 40° C.

Infine la soluzione concentrata si lascia evaporare ed il residuo solido può essere portato a 200 cc. con alcool metilico; di questa soluzione, 1 cc. corrisponde ad 1 gr. di erba medica secca (circa 400 U. V. Dam).

Dei litri 3 e 200 di etere di petrolio impiegati se ne recuperano circa 2.800 (87 %). Il concentrato appare semiliquido, incolore, inodore ed insapore; è attivo nella quantità di 5 mgr. per chilogrammo di dieta nel pollo giovane e quindi sufficientemente puro.

E' conservato, in totale soluzione, nell'alcool metilico che ne conserva e ne stabilizza tutte le proprietà (Marimpietri e Stefanini).

La avitaminosi sperimentale nel pulcino.

Si è già messo in evidenza come il Dam e lo Schonheyder, nel corso di ricerche sul pulcino, siano giunti a sospettare dapprima, ed a dimostrare poi, una sindrome emorragica differenziabile da quella causata dalla somministrazione di un dieta priva di vitamina C come manifestazione della carenza alimentare di un fattore esogeno antiemorragico da essi chiamato vitamina K.

Per lungo tempo, non conoscendosi ancora come giungere a determinare la sindrome emorragica da carenza di vitamina K in altri animali da esperimento, tutte le esperienze ulteriori sono state condotte sul pulcino o sul pollo giovane.

Le ricerche sono apparse molto facilitate quando, a conclusione di lunghi studi, l'Almquist e lo Stockstad sono riusciti, dopo avere determinato il valore vitaminico K dei vegetali più comuni, a preparare un alimento privo di fattore antiemorragico per il pollo giovane ed il pulcino. Gli stessi studi stabilivano che mentre il piccione non lo è, l'anatra è il solo soggetto sensibile ad una alimentazione prolungata con una dieta priva di vitamina antiemorragica.

L'Almquist e lo Stockstad hanno proposto quattro diete avitaminosiche, di cui una così detta basale che poi, modificata di poco nei suoi rapporti quantitativi, è divenuta di uso universale. Essa è così composta:

Farina di pesce = parti 20 (previo trattamento prolungato con etere).
Lievito di birra = parti 5 (previo trattamento prolungato con etere).
Riso brillato = parti 72.
Epsomite = parti 1.
Carbonato di calcio = parti 1.
Olio di fegato di merluzzo = parti 1.
Solfato di ferro = tracce.
Solfato di rame = tracce.

Così come è suggerita, la dieta contiene in abbondanza le vitamine liposolubili; delle idrosolubili, il complesso B è pure sufficiente. E' al contrario evidente una notevole deficienza di vitamina C che non raggiunge certamente la quantità di 20 a 50 mgr. per Kg. di peso, ritenuta necessaria per evitare lo stabilirsi, nell'animale, di una sindrome emorragica da avitaminosi C. Questo non è indifferente, perchè queste esperienze, si propongono appunto di dimostrare che la sindrome emorragica da avitaminosi K può stabilirsi proprio indipendentemente da ipo- od avitaminosi C. Ora, lo scopo, a parte le considerazioni sulle notevoli differenze ematologiche, ematochimiche ed emogeniche fra i due quadri di avitaminosi C e K, può dirsi raggiunto solo quando si sviluppi una sindrome emorragica dietro somministrazione di un alimento certamente privo di fattore K, ma assai ricco, al contrario, di vitamina C.

Quindi, malgrado l'affermazione dell'Almquist (pure di valore grandissimo) che la sindrome emorragica da avitaminosi K, ottenuta con la sua dieta basale non è modificata nè regredisce dietro integrazione dell'alimento con succo fresco di limone, pure è evidente che il valore probativo delle esperienze aumenta se, sin dal principio, la dieta basale dell'Almquist viene integrata dall'aggiunta di 5 gocce di succo di limone fresco pel pollo giovane e di 3 pel pulcino (Stefanini).

Se alla dieta basale, integrata o non, si sottopongono (tenendoli in una gabbia di tutto metallo, riscaldata elettricamente se occorre) o pulcini di 8 giorni o polli giovani dai tre ai sei mesi, dando loro l'alimento una volta al giorno a volontà, si osserva quanto segue. Prelevando periodicamente dalla vena brachiale 1 cc. di sangue con l'ago di una siringa che contiene cc. 1 di una soluzione all'1,5 % di ossalato di sodio, e determinandone attraverso il tempo di coagulazione il tasso di protrombina (si segua il metodo originale del Fischer), si coglie dopo 14-24 giorni lo sviluppo di una sindrome emorragica dapprima latente e poi svelata da un ritardo del tempo di coagulazione (dice l'Almquist) per diminuzione del tasso di protrombina del plasma (soggiunge il Quick).

Quando la protrombina è ridotta ad un tasso oscillante dal 10 al 12 %, la sindrome emorragica si fa evidente per la difficoltà dell'emostasi, in caso di emorragie provocate od accidentali. Una semplice puntura di spillo dà luogo ad una emorragia a stillicidio che si prolunga per 24-36 ore e che spesso non si riesce ad arrestare se non dopo lungo tempo.

Inoltre l'osservazione attenta dimostra (è un dato di fatto sfuggito a quasi tutti gli autori ed accennato nebulosamente dal solo Almquist) che le emorragie, nel caso della sindrome emorragica conclamata, sono quasi sempre consecutive a traumi di varia natura e di varia intensità.

Le emorragie non sono affatto evidenti: tutt'al più puntiformi o grandi come un seme di canapa; distribuite nel sottocutaneo, in sede intramuscolare, disseminate e visibili attraverso gli strati superficiali della mucosa in tutto il tubo gastroenterico (specialmente nell'intestino grasso).

Abbastanza frequenti sono anche emorragie polmonari della stessa entità.

All'autopsia, secondo gli Autori predetti, si riscontrano spesso (ma non sempre) anche piccole e poco evidenti lesioni della mucosa del ventricolo, da essi definite come erosioni.

Il Quick ha poi osservato che i pulcini allevati con la ricordata dieta basale dell'Almquist vanno incontro a disquilibri e ritardi nello sviluppo complessivo, mentre sul corpo e sulle ali, in corrispondenza di grossi ematomi — egli dice — benissimo visibili, si osservano aree libere da penne: l'intero piumaggio, del resto, si fa scarso ed assume un aspetto opaco, perdendo le penne la loro nitida lucentezza.

Tutti gli autori sono concordi nel ritenere che la sindrome emorragica, di cui si sono descritti i vari caratteri, si stabilisca attraverso un meccanismo patogenetico che porta ad una forte diminuzione di protrombina del plasma, probabilmente per un arresto — la causa e le tappe ne sono ignote — nella formazione della protrombina.

Si è già detto, che la integrazione preventiva della dieta dell'Almquist con succo di limone fresco non previene lo sviluppo della sindrome emorragica da avitaminosi K. A sindrome emorragica in atto, determinata anche dalla dieta basale non integrata, il succo di limone (come il succo di altre frutta) non dimostrano alcuna attività curativa.

L'estratto etereo dell'alfalfa invece (proprietà assolutamente caratteristica) previene lo stabilirsi e determina la regressione della malattia emogenica da avitaminosi K: a dosi adatte, riporta, in 2 giorni, alla normalità il tasso di protrombina del plasma dell'animale da esperimento in carenza di fattore antiemorragico.

La K avitaminosi sperimentale nel coniglio.

Tentativi per sviluppare un quadro di avitaminosi K nel coniglio sono stati compiuti dal Dam, dallo Schönheyder e dal Liese-Lewis (1937), alimentando gli animali in esperimento con una dieta identica a quella indicata dall'Almquist per i pulcini. I conigli naturalmente la rifiutarono

Risultati di poco più conclusivi hanno ottenuto lo stesso Dam ed il Glavind (1938), i quali riuscirono ad ottenere, nel coniglio, soltanto minime modificazioni nel comportamento delle prove emogeniche alimentando l'animale con una dieta composta di vena trattata con etere, mango (? = mangold) ed integrata nel contenuto vitaminico con l'aggiunta di una goccia di « Vogan » ed una di « Vigantolo ». Di conseguenza il Dam ed il Glavind pensano che la negatività delle loro esperienze sia da riportarsi alla possibilità che la fermentazione intestinale del cibo sia capace di portare alla produzione di vitamina K.

Questa supposizione può cogliere nel vero anche se non ha ancora ricevuto una attendibile dimostrazione sperimentale; ma è da tener conto che la negatività delle esperienze può dipendere dalle grandi difficoltà legate alla preparazione di un alimento che sia, insieme, accetto all'animale e sicuramente privo di fattore antiemorragico K, pressochè universalmente diffuso nel mondo dei vegetali.

D'altra parte, nella preparazione dell'alimento, occorre tenere sempre presente la necessità di ottenere una dieta non troppo lontana dalla naturale; perchè è la dieta che va adattata all'animale e non questo alla dieta.

Così da altri si è creduto opportuno partire dai componenti della dieta ordinaria del coniglio (cavolo o broccolo, semola e ritagli di pane) per ottenere una dieta avitami-

nosica adatta e gradita all'animale in esperimento. La difficoltà maggiore (che consisteva nel privare del tutto il fattore antiemorragico K il cavolo ed il broccolo tra i più ricchi per contenuto vitaminico) è stata superata (ogni altro mezzo di estrazione o di soppressione del fattore K avendo il risultato immediato di rendere non commestibili i vegetali) coll'uso dei solventi dei grassi, data la liposolubilità della vitamina K. La dieta K avitaminosica viene preparata come segue « il cavolo ed il broccolo finamente tagliati, dopo modica disidatrazione in una stufa elettrica ad 80°, sono immersi in etere (3 litri per ogni Kilogrammo di vegetale) in recipiente ben chiuso per mezz'ora in agitatore ed in riposo per altre 24 ore. Decantato l'etere (che si recupera per i 4/5 mediante distillazione), il cavolo è essicato in essicatore elettrico, poi è lasciato all'aria e va assumendo via via un colorito più chiaro, mentre perde del tutto l'odore del solvente. Il cavolo od il broccolo, così trattati, sono poi uniti ai ritagli di pane ed alla semola, mentre si provvede all'integrazione vitaminica con l'aggiunta giornaliera di una goccia di « Vogan Bayer », di una goccia di « Vigantolo Bayer » e di 5 grammi di lievito (previo trattamento cōn etere). Nell'acqua che occorre aggiungere data la disidratazione dell'alimento si aggiungono, per maggiore precauzione, 10 gocce di succo di limone fresco al giorno (Stefanini) ».

E' risultato che la dieta, così composta, non cura nè previene la sindrome emorragica del pulcino e del pollo giovane, allevati con la dieta basale dell'Almquist.

Dall'insieme delle esperienze sono state tratte queste conclusioni:

1) Anche nei mammiferi è possibile, mediante una dieta sicuramente priva di fattore esogeno antiemorragico K, determinare, dopo 45-50 giorni, lo sviluppo di una malattia emorragica del tutto latente e dimostrata soltanto dal comportamento delle prove emogeniche (diminuzione notevolissima del tasso di protrombina del plasma).

2) Nel quadro della malattia emorragica gli elementi della serie rossa e bianca e gli elementi piastrinici non subiscono modificazioni, se non quelle legate al fatto che il coniglio è un animale da esperimento che, per le più svariate condizioni, può presentare sensibili variazioni dei dati ematologici ed anche emochimici. Non subiscono modificazioni importanti il tasso di emoglobina, il tasso del calcio del siero e quello del fibrinogeno del plasma.

3) Non sono reperibili lesioni anatomo-patologiche specifiche in alcun organo.

4) La malattia emorragica da avitaminosi K in atto nell'animale da esperimento è curabile con la somministrazione di un concentrato di vitamina antiemorragica, a dosi variabili a seconda della sua attività. Per effetto della somministrazione orale (non endovenosa, che è meno attiva) del concentrato vitaminico i dati emogenici regrediscono a valori normali nello spazio da 3 a 5 giorni ma, se la somministrazione è sospesa, i dati emogenici in breve tempo (tra i 20 e 30 giorni) ritornano a valori che sono tipici di una malattia emorragica di nuovo in atto.

La sindrome emorragica da ostacolato deflusso della bile negli animali da esperimento.

Una sindrome emorragica, con caratteri emogenici identici a quelli della malattia emorragica provocata da deficienza alimentare di fattore K, è stata dimostrata da vari autori anche in altre condizioni sperimentali e precisamente:

1) Nel ratto, circa 10 giorni dopo la esecuzione di una fistola biliare (Whipple ed Hawkins).

2) Nel pulcino, dopo 24 giorni dalla legatura del dotto biliare, anche quando si integri la dieta basale dell'Almquist con il 0,7 % di alfalfa secca, quale sicura sorgente di fattore antiemorragico K (Dam e Glavind). E' da notare che, come si dimostra osservando il successivo comportamento delle prove emogeniche, la sindrome emorragica regredisce rapidamente in un sol giorno in seguito alla iniezione intracardiaca di un concentrato di vitamina K (derivato etereo dell'alfalfa dell'attività di mgr. 1,12 per Kilogrammo di dieta basale-Dam). La stessa inezione (particolare interessante come sarà più tardi spiegato) ha ben minore effetto nei riguardi della sindrome emorragica degli animali da esperimento determinata da deficienza alimentare del fattore K, malgrado l'assoluta identità dei dati emogenici.

3) Nel cane, dopo 8-12 giorni dalla legatura del coledoco (Brinkkous e Smith; Hawkins e Warner).

Tutte le sindromi emorragiche sintomatiche della soppressione del deflusso della bile nell'intestino presentano queste comuni caratteristiche:

1) La somministrazione di bile totale per via orale (più rapidamente nel ratto, meno nel cane) arresta lo sviluppo della sindrome emorragica determinatasi in seguito alla legatura del coledoco ed alla esecuzione di una fistola biliare;

2) La sindrome emorragica regredisce anche per effetto della somministrazione per via endovenosa, intracardiaca, intramuscolare o sottocutanea, ma giornaliera, di concentrato di vitamina K (ricordate esperienze del Dam e del Glavind nel pulcino) solo però quando sia evidente l'ittero;

3) Quando il deflusso della bile nell'intestino è soppresso, la somministrazione per via orale di un concentrato di vitamina K, è efficace solo se questo è associato ad un preparato di bile totale, od a soluzione di sali biliari.

A seguito delle loro esperienze e di questi risultati, tutti i precedenti Autori ammettono che lo stabilirsi della particolare sindrome emorragica nei casi in cui è soppresso il deflusso della bile nell'intestino dipenda direttamente dalla sempre minore assunzione di fattore K, che è liposolubile, nel quadro di una diminuita assunzione di tutti i fattori alimentari grassi lipoidei e liposolubili il cui assorbimento è legato in grandissima parte all'attività del secreto biliare.

Vi è, al contrario, chi sostiene che la sindrome emorragica sintomatica di mancato deflusso della bile possa essere anche determinata dalla conseguente carenza di un fattore endogeno contenuto nella bile e di origine epatica che si combinerebbe con il fattore esogeno, la vitamina K. a formare un complesso antiemorragico; la mancata o deficiente assunzione di questo complesso sarebbe causa dello stabilirsi in queste condizioni della sindrome emorragica.

Di questo problema, citato qui solo per completezza, si discuterà in appresso parlando dell'azione della vitamina K.

Occorre prima fare parola di un altro importante argomento.

La sindrome emorragica nelle disfunzioni epatiche di origine tossica.

Se si alimentano giornalmente conigli adulti con fieno di trifoglio dolce guasto a piacere e 15 grammi di avena, dopo 3-6 giorni, si sviluppa una sindrome emorragica che si manifesta con la comparsa di abbondanti emorragie in tutto il corpo (quasi sempre consecutive a traumi) e mostra, dal lato emogenico, una forte diminuzione del tasso della protrombina del plasma sino al 10 % ed anche meno.

Questi almeno i risultati delle esperienze dello Schofield, del Roderik e del Quick.

La sindrome emorragica, come si vede, è sovrapponibile, per il complesso dei suoi elementi, alla malattia emorragica del pulcino alimentato con la dieta basale dell'Almquist. Si aggrava con una incalzante progressione e l'animale viene a morte dopo una diecina di giorni quando il suo sangue non è quasi più capace di coagulare. La causa della morte va riportata ad una o più violente infrenabili emorragie, meno spesso senza causa apparente, più spesso consecutive a traumi accidentali.

Una trasfusione di sangue ha effetti solo temporanei: dopo transitorio beneficio di un giorno o poco più la malattia riprende il suo corso fatale. La sospensione della alimentazione a base di trifoglio dolce guasto riesce di solito a far regredire la malattia. Oltre i primi due giorni, quando probabilmente è già in atto una lesione organica irreversibile effetto dell'intossicazione, la sospensione della dieta morbigena è invece del tutto inutile. Lo stesso avviene quando l'alimento tossico è integrato con il 5 % di estratto etereo o di fieno di alfalfa.

L'integrazione della dieta, quando questa è somministrata da più di due o tre giorni non evita infatti il manifestarsi della sindrome emorragica. La previene invece quando e attuata fin dal principio. Ed i più pensano che l'alfalfa protegga l'animale ostacolando l'azione tossica del trifoglio dolce guasto. Infatti questa azione protettiva verrebbe a mancare solo quando, dopo un certo periodo di tempo, sono già in atto lesioni organiche irreversibili.

Per tutto quanto si è esposto non è difficile pensare alla malattia da trifoglio dolce

guasto (sweet clover toxic disease) come ad una malattia da intossicazione. Sopratutto per 3 ragioni:

a) la precocissima insorgenza (se si trattasse di una malattia da carenza il suo periodo di incubazione, nel coniglio, dovrebbe essere almeno 10 volte maggiore);

b) l'effetto curativo della sospensione della dieta nei primi 2 giorni;

c) il nessun effetto curativo della sospensione della dieta nei giorni successivi al secondo, quando presumibilmente si sono già stabilite delle lesioni organiche irreversibili. Che per ora, anche perchè non ricercate di proposito, non sono state messe in evidenza.

Resta intanto stabilito che una intossicazione può causare una malattia emorragica sovrapponibile a quella causata dalla deficienza nella dieta del fattore esogeno antiemorragico o vitamina K. Ed esperienze di carattere più diretto e di interpretazione più facile ci dicono di quale organo e di quale significato anatomico può essere la lesione tipica della malattia da trifoglio dolce, concepita come una intossicazione.

Il Warner, il Brinkhous e lo Smith hanno provocato nei cani, con l'uso di notevoli dosi di cloroformio e di fosforo, lesioni epatiche acute a tipo atrofico degenerativo. Le prove emogeniche rivelano come compaia in questa condizione una sindrome emorragica identica a quella del pulcino alimentato con dieta carenzata e del coniglio alimentato col trifoglio dolce guasto.

Ora, nel quadro nella epatargia sperimentale (meno che negli stadi assai avanzati) non si osservano gravi deficienze nella secrezione e nel deflusso della bile verso il duodeno. La sindrome emorragica che si presenta più o meno evidente negli stati non gravissimi della insufficienza epatica non può certamente essere attribuita che alla disfunzione del parenchima epatico. Ma anche per quello che si conosce sullo sviluppo di una sindrome emorragica a caratteri emogenici particolari in seguito alla legatura del coledoco, si presenta in questo momento il problema dell'importanza del parenchima epatico nella formazione della protrombina e del come esso, eventualmente, utilizzi il fattore esogeno la cui sola deficienza, non dimentichiamolo, è capace di determinare la malattia emogenica i cui elementi sono stati più volte ricordati.

Attività e meccanismo di azione della vitamina antiemorragica.

La vitamina K interviene nel processo di coagulazione del sangue con una azione ben definita e che la differenzia nettamente dalle altre vitamine ad azione antiemorragica più o meno spiccata o generica. Essa infatti determina il rapido, talora immediato, ritorno verso valori di normalità del tasso di protrombina e quindi del tempo di coagulazione del plasma, quando il primo è notevolmente abbassato ed il secondo, determinato con metodi particolari, risulta notevolmente alto. Con un meccanismo ancora ignoto, questa vitamina (la quale, ha dimostrato il Dam, neppure a dosi altissime riesce a rendere minore della norma il tempo di coagulazione del sangue) non appena il tasso di protrombina è notevolmente diminuito lo riporta al normale.

Che cosa sia la protrombina noi esattamente non sappiamo; se non che essa è una proteina, con proprietà chimiche e fisico-chimiche poco note (Quick). Aggravano questa incertezza le incomplete conoscenze attuali nei riguardi del processo di coagulazione del sangue e particolarmente della sua prima fase.

Per le modalità dell'ultima (dalla trombina alla fibrina) si è ormai raggiunto un accordo completo.

L'Howell — 1916 — ritenne che una protrombina del plasma sia ostacolata nella sua attività da parte di una antiprotrombina che egli identifica con l'eparina; quando il sangue è portato fuori dai vasi, dal disfacimento delle piastrine si libera un lipoide — la cefalina — che estrae la protrombina dal complesso protrombina-eparina e le permette di combinarsi con il calcio per dare la trombina. L'Howell poi, contraddetto in questo da tutti, ritenne ancora che la trombina, per combinarsi al fibrinogeno, debba trovarsi in eccesso dopo la completa neutralizzazione di una antitrombina mal nota.

L'Eagle (1937) pensò invece che una tromboplastina di origine cellulare ed endoteliale e lo jone calcio si combinino a creare un enzima proteolitico che per scissione, dà dalla protrombina la trombina.

Il Morawitz (1905) sostenne a sua volta che sia una tromboplastina di origine cellulare a mutare la protrombina o trombogeno in trombina, facilitata nella sua azione dalle proprietà catalitiche degli joni calcio. Della stessa opinione furono anche il Mellamby, lo Schimtz, il Kühl, il Quick che dimostrarono, contro la teoria dell'Howell, che l'eparina è una antitrombina e non una antiprotrombina.

Il Nolf (1906) preferì invece credere che esistano due tipi possibili di coagulazione del sangue e che, nel quadro del più comune, una leucotrombina (di origine leucocitaria) si unisca ad una epatotrombina (di origine epatica), con una reazione facilitata dall'azione catalizzatrice dei sali di calcio, a dare la trombina.

Il Matthews assai di recente (1935) riassume in una teoria accettata da moltissimi Autori tutte le ricerche compiute sul processo di coagulazione del sangue (che avvenga fuori del contatto con elementi di tessuti lesi). Non appena il sangue è estratto dai vasi, dalle piastrine si libera una certa quantità di cefalina che si unisce al sierozima (Bordet) formatosi precedentemente dal prosierozima, per dare la trombina. La reazione è facilitata dall'azione catalitica dei calcio-joni.

Da tutte le ipotesi di lavoro ricordate, non resta però affatto delucidato quale sia il processo che porta alla formazione della protrombina (o trombogeno, o sierozima o leuco-trombina) e questo impedisce di illuminare del tutto i rapporti di questa con il fattore K.

Infatti, nel quadro dell'avitaminosi K, fra tutti gli elementi ematologici, ematochimici ed emogenici, fra tutti i fattori della coagulazione non è veramente modificato che uno: il tasso di protrombina. Ma perchè il calo del tasso di protrombina si renda evidente attraverso un ritardo nel tempo di coagulazione del sangue, occorre che il tasso della protrombina raggiunga e superi cifre-limiti che, posta uguale a 100 la quantità di protrombina di un plasma normale, sono del 40 % nell'uomo, dal 28 al 30 % nel cane, del 20-25 % nel coniglio, del 10-12 % nel pulcino.

Tornando al fattore K « l'effetto antiemorragico della somministrazione di vitamina K ha tutti i caratteri dell'azione vitaminica. Si ottiene con *piccole dosi*, nell'ordine del microgrammo; è *specifico*, perchè il fattore K è inattivo di fronte alle sindromi emorragiche di altra natura, non dipendenti dal difetto di protrombina causato dalla disvitaminosi K (tali l'emofilia e la trombopenia essenziale); è *rapido*: in 4-6 ore il tempo di coagulazione ritorna al normale » (Coppo).

Nei riguardi del meccanismo di azione della vitamina, è però particolarmente importante parlare dei rapporti, evidenti da quanto si è detto, tra assunzione di fattore K e secrezione biliare.

Dalle conclusioni delle esperienze degli Autori citati, appare dimostrata l'importanza delle integrità della funzione epatica per l'utilizzazione del fattore K. Tanto che si è concluso che, ad impedire lo sviluppo della sindrome emorragica da avitaminosi K sono necessari:

1) la presenza di bile normalmente composta nell'intestino;

2) la regolare funzionalità del parenchima epatico;

3) una parete intestinale a regolare potere di assorbimento; oltre, come è evidente da quanto premesso, ad un regime alimentare ricco e sufficiente di vitamina K.

È stato dimostrato con esperienze condotte sul coniglio che quando l'animale di esperimento si trova in condizioni di avitaminosi K, svelata dal comportamento delle prove emogeniche, la sindrome emorragica in atto non è modificata (nei suoi caratteri emogenici) dalla somministrazione per via endovenosa od endomuscolare di un concentrato vitaminico K oppure di un estratto totale di fegato di maiale o di coniglio. Regredisce invece rapidamente dopo la iniezione endovenosa od endomuscolare del concentrato vitaminico K associato ad un estratto totale di bile oppure di un estratto etereo di fegato di maiale o di coniglio (Stefanini); infatti, dopo brevissimo tempo, le prove emogeniche forniscono risultati di assoluta normalità. A sua volta, la iniezione endovenosa del concentrato vitaminico fa regredire con rapidità la sindrome emorragica sintomatica di una condizione sperimentale di stasi biliare, solo quando l'ittero sia manifesto (Dam). Si può allora concludere che è probabile che esista un duplice rapporto tra secrezione biliare o sali biliari e fattore antiemorragico K.

Da un lato, la bile ne facilita l'assorbimento come interferente sull'assorbimento dei

grassi, lipoidi e corpi liposolubili in genere. Così avviene, ad esempio, per la vitamina D; così per la vitamina A che è assorbita sotto forma di un complesso composto con gli acidi biliari. Dall'altro lato, probabilmente, contiene un elemento (fattore endogeno) che, o si combina col fattore esogeno K, o lo attiva modificandolo, o lo attiva scindendolo. Quali di questi tre meccanismi sia il vero o se la vitamina si trasformi in un complesso con i sali biliari, nessuno può, allo stato attuale delle ricerche, dirlo; ma, che la bile partecipi vivamente e specificatamente all'assunzione ed all'utilizzazione del fattore esogeno K non c'è dubbio: come spiegare, altrimenti, che l'attività della vitamina K introdotta per via parenterale è legata alla contemporanea somministrazione, per la stessa via, di estratto totale di bile o di sali biliari?

Non è facile inserire in questo quadro l'importanza della funzione del fegato: di questo nuovo prodotto esso è sede di deposito, e, pare, la più importante. La sindrome emorragica che si presenta in tutti gli stati sperimentali di meiopragia epatica (epatargia da intossicazione con cloroformio o fosforo; malattia da trifoglio dolce?) potrebbe dipendere dalla diminuita o soppressa secrezione, con la bile, di quel fattore endogeno che non è ancora noto e che non è possibile, al momento attuale, ritenere, come si è detto, se attivi il fattore esogeno antiemorragico o con esso più semplicemente si combini, od ancora lo scinda liberandone qualche nuovo complesso.

Pare pertanto attendibile concludere che, dalla reazione, in senso lato, tra fattore endogeno contenuto nella bile e secreto dal parenchima epatico e fattore esogeno (vitamina antiemorragica) possa nascere un nuovo composto liposolubile che può chiamarsi « *complesso antiemorragico* » (Stefanini).

Ammessa l'esistenza di un netto rapporto, dimostrato da tutte le esperienze sin qui citate, tra tasso di protrombina e somministrazione di fattore esogeno antiemorragico ed ammessa anche la possibilità della formazione di un nuovo complesso endogeno esogeno dal contatto tra bile e fattore esogeno K; c'è da chiedersi se questo nuovo fattore non intervenga in qualche modo nello svolgimento del mal noto primo tempo del processo di coagulazione del sangue che, partendo dal prosierozima (attivato da un ipotetico fattore X), porta al trombogeno o protrombina o sierozima. E se il complesso antiemorragico non rappresenti come una pietra di base da cui l'organismo sa sintetizzare la protrombina. Con questo non si vuole affermare senz'altro che questo complesso esogeno-endogeno sia identico od affine al prosierozima.

Applicazioni alla patologia umana.

È indubbiamente inutile citare i metodi ed i risultati particolari rispettivamente applicati ed ottenuti dai vari Autori, che sono molti e diversi. Ricorderò invece perchè d'importanza pratica evidente le diverse tecniche usate per la somministrazione del concentrato vitaminico K nelle condizioni morbose in cui l'abbassarsi del tasso di protrombina, anche se non sono in atto manifestazioni emorragiche costituisce la prova dell'esistenza di uno stato di avitaminosi K ed indicazione alla cura vitaminica specifica.

Da molti si è cercato di indagare quali siano le condizioni fisio e patologiche in cui, nell'uomo, si stabilisce una sindrome emorragica sovrapponibile per i suoi elementi emogenici a quella caratteristica della K avitaminosi sperimentale.

Nella patologia umana non è sinora noto alcun caso di avitaminosi K primitiva (1). Forse più che per la possibilità (ammessa dal Dam e dal Glavind) di formazione del fattore antiemorragico K per effetto della putrefazione intestinale degli alimenti, perchè la vitamina è talmente diffusa in natura da rendere impossibile la sua prolungata carenza nella dieta quotidiana. L'ipovitaminosi e la avitaminosi K compiono nell'uomo, pertanto, solo come ipovitaminosi ed avitaminosi secondarie, dato che l'utilizzazione della vitamina K presente nell'intestino è subordinata alla contemporanea presenza di bile.

Alcune delle condizioni morbose prese in considerazione sono state man mano messe da parte (così l'emofilia, il morbo del Werlhoff e del Glanzmann, il mieloma, le mielosi e le linfoadenosi). Per successiva eliminazione, l'attenzione, dai risultati delle esperienze

(1) I casi di ipovitaminosi K di origine alimentare descritti riguardano tutti soggetti in carenza vitaminica multipla e pertanto sono ben poco sicuri.

ricordate, è stata portata con risultato positivo sul gruppo delle sindromi itteriche da stasi biliare e su quello delle sindromi da disfunzione epatica di origine tossica od infettiva od imprecisata.

I notevoli studi compiuti da vari Autori (Dam e Glavind; Butt, Snell ed Osterberg; Warner, Brinkhous e Smith) hanno portato a concepire la malattia emorragica, che può presentarsi in condizioni di stasi biliare di varia origine, come espressione di uno stato di avitaminosi K secondaria. Le due malattie emorragiche presentano elementi emogenici identici. Infatti il tasso di protrombina è abnormemente basso in casi di stasi biliare prolungata: è, naturalmente, più basso quando la stasi delle vie biliari è massiva e cronica, è invece variabilmente più alto od anche intermittentemente normale in casi di occlusione delle vie biliari o passeggera o non completa. In queste condizioni, il tasso di protrombina è sempre riportato a valori normali dalla somministrazione orale di bile o di bile intera e concentrato vitaminico K. Lentamente e gradualmente nel primo caso; più rapidamente, nel secondo.

Espressione di una ipovitaminosi od avitaminosi K secondaria è considerata anche la malattia emorragica che può presentarsi in casi in cui la bile è primitivamente scarsa per insufficiente biligenesi e non per ostacolato deflusso. Infatti il tasso di protrombina del sangue appare enormemente basso in condizioni varie di disfunzione del parenchima epatico di origine nota (tossica od infettiva) o non completamente nota. Tassi della protrombina al disotto del valore critico si possono infatti osservare nel corso di epatiti, angicoliti, itteri catarrali, atrofia giallo-acuta, avvelenamenti da funghi, cirrosi epatica, colecistiti (Warner; Stefanini).

Non è stato finora determinato se il valore del tasso della protrombina sia direttamente proporzionale alla gravità della disfunzione epatica. Come non è facile precisare quando e di quanto una condizione sovrapposta di stasi biliare possa complicare ed aggravare la malattia emorragica sintomatica della disfunzione epatica.

Si discute se elementi od aspetti clinici di qualche altro stato morboso possano essere considerati anch'essi espressione di una condizione di avitaminosi K secondaria.

Si pensa che rapporti patogenetici leghino la sprue nostrale (morbo celiaco) ad alcuni casi di « porpora fulminante » poichè la catastrofe emorragica può concludere il lungo decorso della sprue.

L'Engel vede nella sindrome sprue più emorragica l'espressione di una complessa avitaminosi ed interpreta le manifestazioni emorragiche quale segno di avitaminosi K. Questo concetto pare sia confermato da osservazioni che avrebbero dimostrato sia nella sprue primaria che nella forma secondaria a fistola gastrocolica (Snell, Magath, Boland, Osterberg, Butt) una diminuzione della protrombina (che può essere corretta con la somministrazione orale di estratto totale di bile e vitamina K). Diminuzione del tasso della protrombina ha segnalato il Dam anche nell'ittero dei neonati.

Comunque non pare assurdo concludere affermando che in ogni malattia in cui sia più o meno compromesso l'assorbimento dei grassi e quindi anche delle vitamine liposolubili, l'eventuale sindrome emorragica può essere espressione di carenza relativa di vitamina K (per annullamento del suo assorbimento). La vitamina K è infatti la sola delle vitamine liposolubili che sia capace di modificare intensamente e rapidamente il tempo di coagulazione del sangue.

Non minore importanza presenta lo studio del meccanismo patogenetico della sindrome emorragica che si presenta nelle condizioni ricordate e che è dunque considerata come espressione di uno stato di avitaminosi K secondario. Esclusa l'importanza di un elemento di fragilità vasale nel determinismo della malattia emorragica sintomatica di una avitaminosi K, la diminuzione del tasso di protrombina sembra conseguenza della mancata assunzione del così detto « complesso antiemorragico » che ha rapporti evidenti con la formazione della protrombina.

Come ho già detto, il complesso antiemorragico deriva dalla reazione, in senso lato, tra un fattore esogeno alimentare identificabile con la vitamina K ed un fattore endogeno biliare (non identificato ma secreto quasi certamente dal parenchima epatico che col primo si combina, o lo modifica o ne facilita specificamente l'assorbimento; di cui

comunque consente l'utilizzazione, impossibile in assenza di bile) o tra vitamina e sali biliari.

Sia nell'occlusione delle vie biliari, che nella disfunzione epatica il fattore endogeno è deficiente. La maggior gravità della malattia emorragica nelle condizioni di prolungato blocco del deflusso della bile nell'intestino conferma questa concezione patogenetica. È raro e talora incompatibile con la vita che si presenti una lesione epatica così diffusa e grave da annullare presumibilmente del tutto la secrezione del già ricordato fattore endogeno; mentre la carenza assoluta di questo fattore è conseguenza comune di uno stato morboso che blocchi le vie biliari, impedendo il contatto nel tubo gastro-enterico dei due fattori del complesso antiemorragico K.

CAUSE DI IPOVITAMINOSI OD AVITAMINOSI K (con diminuzione del tasso della protrombina del plasma):

1) Carenza alimentare di vitamina K (carenza primitiva)

2) Insufficiente assorbimento intestinale di vitamina K (carenza secondaria)
   - *a*) insufficiente biligenesi
     - *A*) ittero dei neonati (?)
     - *B*) lesioni epatiche infettive o tossiche o di origine ignota
   - *b*) ostruzione delle vie biliari
   - *c*) diarree profuse tali da impedire l'assorbimento di vitamina K

Il ritardo del tempo di coagulazione, dati i metodi con cui questo viene determinato, potrà, nel quadro di una lesione epatica, essere attribuito a deficienza del tasso di protrombina e quindi ad uno stato di avitaminosi od ipovitaminosi K solo quando il tasso del fibrinogeno si presenti normale o quasi o quando, pur essendo abnormemente basso il tasso del fibrinogeno, la somministrazione di vitamina K riporti verso cifre normali il tempo di coagulazione a dimostrare la contemporanea presenza di due condizioni patologiche entrambe capaci di influire sul comportamento del tempo di coagulazione.

*
* *

Grande interesse hanno i tentativi svolti a dimostrare l'efficacia terapeutica del concentrato di vitamina K nella cura degli stati morbosi il cui meccanismo patogenetico risulti riportabile ad una condizione di ipo od avitaminosi K. Questi studi, infatti, oltre ad aver dimostrato con il valore di un criterio « ex adiuvantibus » l'esattezza delle conclusioni sulla patogenesi di questi stati morbosi, hanno permesso di trarre indicazioni oltremodo utili per la loro profilassi e la loro terapia.

Non appena lo Schönheyder ed il Dam fecero conoscere i caratteri emogenici della sindrome emorragica riferibile ad una condizione di avitaminosi K e l'Almquist ebbe proposto un metodo di preparazione di un concentrato vitaminico, si sono moltiplicati i tentativi per studiare e valutare in quali condizioni patologiche assumano valore terapeutico i concentrati di vitamina antiemorragica.

Furono allora, per l'insufficienza di una scarsa prefase sperimentale, concepite speranze che la sperimentazione dimostrò presto eccessive. Così per l'emofilia e la trombopenia essenziale. Da allora, via via, il campo di applicazione terapeutica della vitamina K si è venuto restringendo alla cura di alcune manifestazioni degli itteri da stasi e delle disfunzioni epatiche, ma con risultati del più alto interesse.

Come concentrato vitaminico sono stati dai vari autori adottati prodotti ottenuti con metodi molto diversi. Così il Warner, il Brinkhous e lo Smith usano, giornalmente, l'estratto etereo (etere di petrolio) di 200-400 di erba medica, emulsionato, in alcune delle esperienze, con bile umana o con una soluzione al 2 % di tauro colato di sodio. Il Butt,

lo Snell e lo Osterberg usano invece, a varie dosi, un concentrato ottenuto con la putrefazione in ambiente umido della farina di pesce (fish-meal). I danesi Dam e Glavind somministrano un concentrato ottenuto dall'erba medica o dallo spinacio adoperando, per ognuna delle prove cliniche il contenuto vitaminico di 90 gr. di spinacio secco al giorno, ridotto a 15 ctgr. di concentrato.

La via abituale di somministrazione di questi preparati vitaminici è quella orale. Infatti la scarsa sicurezza e le difficoltà del procedimento usato per ottenere una emulsione iniettabile di preparato vitaminico, da usarsi su vasta scala senza bisogno di continui controlli, escludono senz'altro la via endomuscolare e quella endovenosa. Nè bisogna dimenticare che, con la somministrazione dei concentrati per via orale, si cerca di riprodurre il meccanismo che, anche fisiologicamente, si credi porti alla formazione del complesso antiemorragico.

I risultati di tutti questi AA. si possono complessivamente riassumere come in appresso. Quando si dimostri in atto la sindrome emorragica in casi di stasi biliare per la soppressione del deflusso della bile nell'intestino, la somministrazione di bile per via orale riporta a valori normali gli elementi del quadro emogenico del paziente. Nelle stesse condizioni, il concentrato di erba medica usato per via orale non ha alcun effetto se non è associato a bile intera od a soluzioni di sali biliari. Ad ittero manifesto, il concentrato vitaminico agisce e più rapidamente anche se è somministrato per via endomuscolare (Dam e Glavind). Somministrando dosi medie giornaliere di mgr. 4 di concentrato vitaminico ottenuto con un suo metodo (contenuto vitaminico di gr. 52 di alfalfa-erba medica secca) e mmgr. 6,6 di estratto totale di bile (per kilogrammo di peso) lo Stefanini è pervenuto ai seguenti risultati per quanto riguarda l'attività curativa del fattore antiemorragico in alcune condizioni morbose nelle quali è presumibile si stabilisca una disfunzione epatica e nelle quali si può mettere in evidenza una malattia emogenica, riportabile ad una condizioni di ipovitaminosi K legata alla scarsa secrezione del fattore endogeno del complesso antiemorragico (epatite, angiocolite, colecistite, ittero catarrale).

La vitamina antiemorragica da sola non rimuove che parzialmente la malattia emogenica sintomatica di questi stati morbosi (l'eccesso alimentare di fattore esogeno permette forse l'utilizzazione massima dello scarso, ma non assente, fattore endogeno secreto in queste condizioni?); la rimuove del tutto se associata ad estratto totale di bile.

L'efficacia terapeutica di questa intensa somministrazione vitaminica è assai breve: forse perchè l'alterata funzionalità delle cellule epatiche impedisce ad esse la fissazione e l'assunzione del complesso antiemorragico, come in condizioni normali.

Più feconde di pratici risultati sono l'esperienze che riguardano l'uso della vitamina K nelle sindromi da stasi biliare per la profilassi delle temibili emorragie che seguono l'intervento chirurgico. In recenti esperienze gli americani Butt, Snell ed Osterberg hanno profilassato tutti i casi di ittero di origine meccanica (per un periodo di tempo variabile, prima di sottoporli all'atto operatorio) somministrando giornalmente ai pazienti da 2 a 6 capsule gelatinose contenenti ognuna 200 mmgr. di concentrato vitaminico estratto dall'alfalfa con etere di petrolio associati ad 1-2 grammi di estratto di bile e sali biliari. In qualche caso, ad ammalati con emorragie in atto od a tasso di protrombina notevolmente basso, hanno somministrato uno o due grammi di concentrato vitaminico e 2-4 gr. di estratto di bile e sali biliari (emulsionati e sciolti, rispettivamente in 250-500 cc. di soluzione fisiologica). La via abituale di somministrazione è stata l'orale; solo in qualche caso gli AA. si sono serviti del sondino duodenale o di un tubo a T applicato durante l'intervento sulle biliari.

Questo trattamento è stato continuato per più giorni dopo l'atto operatorio. Nel gruppo degli itterici trattati chirurgicamente, come effetto della profilassi pre e post operatoria praticata con la somministrazione di estratto di bile e sali biliari associati ad un concentrato vitaminico, sono insorte complicazioni emorragiche solo nell'11 % dei casi; il solo trattamento post-operatorio ha ridotto la percentuale dei casi di emorragia al 64 % dei pazienti.

Questi fondamentali studi sono stati ripresi dagli americani Warner, Brinkhous e Smith che ne hanno confermato i risultati.

La razionalità del trattamento pre e post operatorio con bile e vitamina K in ogni

caso di ittero di origine meccanica da sottoporsi ad intervento operatorio è stata recentemente dimostrata sperimentalmente sia pure su una casistica piuttosto limitata: il tasso di protrombina, già abnormemente basso prima della operazione si abbassa ancora di più in seguito all'atto chirurgico, risalendo a valori di normalità solo dopo una settimana (Stefanini).

La spiegazione di questo fenomeno va ricercata nel fatto che, nei primi giorni dopo l'intervento operativo sulle vie biliari. la bile è scarsa come quantità e, qualitativamente, difetta di elementi specifici (acidi biliari, secondo il Breusch e lo Johnston); tutti, secondo altri (Windaus).

Riguardo alla recente identificazione della vitamina antiemorragica con un 2metil 3fitol 1-4naftochinone ed alla dimostrazione della attività antiemorragica di composti sintetici o sintetizzabili facenti capo al 2metil 1-4naftochinone, non esiste, a mia conoscenza e sino al novembre di quest'anno, che un lavoro di Koller in cui si conclude per efficacia dei composti sintetici naftochinonici non soltanto metilati ma anche acetilati verso la malattia emorragica sintomatica di ittero da occlusione (usati per via orale associati e sali biliari).

Prodotti naftochinonici sintetici sono attualmente per essere posti in commercio dalle Case Lepetit di Milano, Roche di Basilea e Merk di Darmstadt.

Ma sulla loro attività antiemorragica, che qualcuno sostiene superiore a quella dei composti più purificati di vitamina K non è possibile pronunziarsi se non dopo che una larghissima casistica, almeno pari a quella esistente sull'attività terapeutica della vitamina di origine estrattiva ed egualmente probativa, compiuta da diversi osservatori non avrà dato seri elementi di giudizio.

Questo riserbo non è solo giustificato dall'assenza di dimostrazioni statistiche; ma anche dalla nozione dell'attività farmacologica dei naftochinoni che sono capaci di provocare, anche a piccole dosi: nel cane, notevoli disturbi digestivi tra cui il vomito; nel coniglio, albuminuria e porfirinuria, indice (secondo il Rimington) di metaemoglobinemia.

Altra riserva va posta sulla proclamata atossicità dei naftochinoni acetilati rispetto a quelli metilati.

Conclusioni

È praticamente dimostrata l'esistenza di una vitamina antiemorragica detta K. I dati di fatto a sostegno di questa affermazione sono stati più volte ricordati indietro Il dato emogenico tipico del corrispondente stato carenziale (ed indicazione alla cura vitaminica specifica) è la diminuzione del tasso di protrombina del sangue.

Molti e sicuri elementi permettono di differenziare il quadro della avitaminosi K da quelli affini dell'avitaminosi C, tipicamente emorragico, e da quello dell'avitaminosi D, quasi simile al primo dei caratteri emogenici.

Il fattore C è idrosolubile; il fattore K è liposolubile: questa prima differenza permette già di distinguere tra loro queste due vitamine; e poi il fattore C, anche somministrato in dosi eccedenti al bisogno quotidiano, non previene nè cura la sindrome emorragica da avitaminosi K.

Lo stesso quadro emogenico è del resto diverso nei due casi: la sindrome emorragica da deficienza di fattore C presenta, come elementi emogenici, aumento del fibrinogeno plasmatico e tutti i segni della fragilità capillare, elementi che invece esulano dal quadro della avitaminosi K.

Nei riguardi dell'avitaminosi D, nel cui quadro possiamo osservare (Kugelmass e Selje) protrombinopenia e ritardo del tempo di coagulazione, è bene ricordare che questo quadro ha poi (come dati fondamentali oltre ai già citati) la ipoglobulia, la ipocalcemia, la fibrinopenia; e questi elementi nella sindrome emorragica da carenza di fattore antiemorragico K non si osservano. Tra l'altro, la somministrazione di vitamina D non previene nè cura le manifestazioni dell'avitaminosi K. Esiste dunque una vitamina K: con i caratteri ricordati in precedenza e chimicamente riportabile ad una tappa nel processo di sintesi o di disintegrazione della clorofilla, della quale la vitamina segue il destino.

Ma, per quanto ricordato in precedenza, per evitare lo sviluppo della sindrome emor-

ragica da avitaminosi K, è necessaria la presenza non solo di un fattore esogeno, ma anche quella di un fattore endogeno contenuto nella bile, i rapporti del quale con quello esogeno (fattore K) si possono presumere, ma non precisare.

Più che di vitamina K si dovrebbe dunque parlare di complesso antiemorragico K.

L'assenza di uno dei due fattori componenti in complesso può, da sola, causare lo sviluppo della malattia emorragica da avitaminosi K: ma mentre il fattore esogeno non può essere in difetto che in condizioni sperimentali (data la sua enorme diffusione nel mondo vegetale), il fattore endogeno può invece mancare in condizioni patologiche; completamente (nei casi di stasi biliare da causa meccanica o di grave e diffusa lesione delle cellule epatiche) od essere deficiente (in casi di disfunzione epatica di origine tossica, infettiva od incerta).

Non è facile inquadrare il fegato in questo complesso di funzioni: unico dato sicuro la sua funzione di organo di deposito e di riserva del complesso antiemorragico.

L'esistenza di un rapporto diretto e costante fra tasso di protrombina e complesso antiemorragico K, porta invece a concepire la possibilità che il complesso sia come una pietra di base da cui parta l'organismo per sintetizzare (come, ci è ignoto) la protrombina.

In campo di deduzioni cliniche, la sindrome emorragica da avitaminosi K, comunque stabilitasi, e sopratutto in casi di impedito od ostacolato deflusso della secrezione biliare, è curabile non con la somministrazione di solo fattore esogeno K, ma solo da questo associato ad estratto di bile intera.

Da ciò deriva direttamente il concetto di somministrare nei casi di ittero da stasi o di disfunzione epatica di una certa gravità (sia per preservare il soggetto dal manifestarsi di una sindrome emorragica, sia per proteggerne la funzionalità epatica) un concentrato di vitamina K associato ad estratto totale di bile.

Occorre pertanto rivedere le idee correnti in fatto di sindrome emorragica sintomatica di stasi biliare o di disfunzione epatica e riportarsi nella sua interpretazione alla concezione della carenza di un fattore endogeno biliare, che, a sua volta, impedisce la utilizzazione di un fattore esogeno alimentare identificabile con la vitamina K. Entrambi i fattori sono indispensabili alla formazione di un complesso antemorragico, la cui deficienza è causa efficiente della sindrome emorragica nel corso degli stati morbosi ricordati.

A conferma di questi dati è desiderabile che le ricerche siano proseguite per poter dedurre su più larga casistica.

Ma occorre insistere sul fatto che (dati i metodi tuttora e da quasi tutti usati per la determinazione del tasso della protrombina) il ritardo del tempo di coagulazione è riportabile ad una diminuzione della protrombina solo quando il tasso del fibrinogeno risulti normale.

Questa accortezza è fondamentale per evitare di giudicare causa di ipo o di avitaminosi K condizioni in cui la morbosità emogenica sta esclusivamente nella carenza di fibrinogeno.

Resta comunque stabilito che in tutti gli itterici che debbano sottoporsi ad un atto operatorio che rimuova l'ostacolo indovato nelle vie biliari, è da ritenersi indispensabile il dosaggio del tasso di protrombina per normalizzarlo, ove occorra, con la somministrazione di vitamina K e di bile intera.

L'industria permetterà al medico pratico di seguire, tra non molto, questo consiglio.

Se i risultati non deluderanno, il chirurgo non dovrà più temere di vedere la sua opera resa tristemente inutile. Quel giorno sarà stato compiuto un grande passo in un campo della patologia delicato ed abbastanza oscuro, infido alla cura medica, rischioso per la cura chirurgica.

RIASSUNTO.

L'A. espone i principali problemi legati allo studio della vitamina antiemorragica (K) ed enuncia le più fondamentali acquisizioni nei riguardi dei suoi problemi speri-

mentali e clinici. Particolari importanza ed estensione sono date allo studio delle applicazioni cliniche della vitamina K[1] come le più interessanti.

BIBLIOGRAFIA.

1. Almquist H. J. Journal of Biological Chemistry, *117*, 517, 1938.
2. Id. Journal of Biological Chemistry, *120*, 635, 1937.
3. Almquist H. J., Klose A. A., Mecchi E. Journal of Biological Chemistry, *125*, 681, 1938.
4. Almquist H. J. e Klose A. A. Journal of American Chemical Society, *61*, 1611, 1939.
5. Almquist H. J. e Klose A. A. Journal of American Chemical Society, *61*, 1923, 1939.
6. Almquist H. J. e Stockstad E. L. L. Journal of Biological Chemistry, *111*, 105, 1935.
7. Almquist H. J. e Stockstad E. L. R. The journal of nutrition, *13*, 339, 1937.
8. Almquist H. J. e Stockstad E. L. R. The journal of nutrition, *14*, 235, 1937.
9. Ausbacher S. e Fernholz E. Journal of American Chemical Society, 61, 1924, 1939.
10. Boland E. W. Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, *13*, 70, 1938.
11. Brinkhous K. M., Smith H. P., Warner E. D. American journal of Medicine and Science, *196*, 50, 1938.
12. Butt H. R., Snell A. M., Osterberg A. E. Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, *13*, 74, 1938.
13. Butt H. R., Snell A. M., Osterberg A. E. Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, *13*, 753, 1938.
14. Cohn E. T., Schmidt C. L. A. Proceedings of the Society Experimental of Biologie and Medicine, *41*, 443, 1939.
15. Coppo M. *Le Vitamine* (moderni concetti ed applicazioni cliniche). Vallecchi Ed. (Firenze), 1939
16. [illegible] H. Biochemical Journal, *29*, 1273, 1935.
17. Dam H. Nature, London, 135, 652, 1935.
18. Dam H. Kongress Lericht II des XVI International Kongress Physiologen, *57*, 1938.
19. Dam H., Glavind G. Acta Medica Scandinavica, *96*, 108, 1938.
20. Dam H., Glavind G. The Lancet, pag. 720, 1938 (26 marzo).
21. Dam H., Glavind G. Biochemical Journal, *32*, 485, 1938.
22. Dam H., Glavind G., Lewis L., Tage Hausen E. Archivio Scandinavo di Fisiologia, *79*, 121, 1938.
23. Dam H. Lewis L. Biochemical Journal, *31*, 17, 1937.
24. Dam H., Schönheyder F. Biochemical Journal, *30*, 897, 1936.
25. Dam H., Schönheyder F. Nordisk Medicinsk tidskrift, *12*, 1097, 1937.
26. Dam H., Schönheyder F., Lewis L. Biochemical Journal, *31*, 22, 1937.
27. Dam H., Schönheyder F., Tage Hausen E. Biological Journal, *30*, 1075, 1936.
28. Eagle H. Medicine, *16*, 95, 1937.
29. Engel Q. Die Medizinische Welt, n. 4, 1939.
30. Fischer A. Pflüger's Archiv für die gesamte Phisiologie des Menschen und der Tiere, *225*, 737, 1930.
31. Fischer A., Schmitz A. Höppe-Seyler's Zeitschrift für phisiologische Chemie, *210*, 132, 1932.
32. Greaves J. D., Schimdt C. L. A. Journal of Biological Chemistry, *102*, 101, 1933.
33. Greaves J. D., Schimdt C. L. A. Proceedings of Society Experimental Biologie and Medicine, *37*, 43, 1937.
34. Greene C. H., Walters W., Fredrickson C. H. Journal of Clinical Investigations, *9* 295, 1930.
35. Hawkins W. E., Brinkhous K. M. Journal of Experimental Medicine, *63*, 795, 1936.
36. Heymann W. Journal of Biological Chemistry, *122*, 249, 1937.
37. Howell W. H. Harvey Lectures Lippincott Co. S. Philadelphia, *12*, 272, 1916.
38. Howell W. H., Cekada E. B. American Journal of Phisiology, *78*, 500, 1936.
39. Koller F. Schweiz. med. Wochenschr., *45*, 1159, 1939.
40. Johnston C. G. Surgery, *3*, 875, 1938.
41. Lian G., Frumusan P. La Presse Médicale, n. 20, pag. 729, 9 marzo 1938.
42. Lichtmann A. H., Chambers W. H. Science, *88*, 358, 1938.
43. Magath T. B. Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, *13*, 67, 1938.
44. Mc Corquodale D. W., Binkley S. B., Thayer S. A., Doisy E. A. Journal of American Chemical Society, *61*, 1928, 1939.

45. Mc Kee R. W., Binkley S. B., Mc Corquodale D. W., Thayer S. A., Doisy E. A. Journal of American Chemical Society, *61*, 1925, 1939.
46. Mellamby J. Proceedings of the Royal Society of Medicine serie B, *116*, 1, 1934.
47. Morawitz P. Deutsche Archiv. für klinische Medicine, *79*, 1, 1904.
48. Nygaard X. Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, 7, 554, 1932.
49. Osterberg A. E. Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, *13*, 72, 1938.
50. Pagniez F., Varay A. La Presse Médicale, *45*, 1486, 1937.
51. Peirce Dam, Flemintine. American Journal of Phisiology, *123*, 48, 1938.
52. Quick A. J. American Journal of Physiology, *115*, 317, 1936.
53. Quick A. J. American Journal of Physiology, *118*, 260, 1937.
54. Quick A. J., Stanley Brown M., Bancroft F. W. American Journal of Medicine and Science, *590*, 501, 1936.
55. Roderick L. M. American Journal of Physiology, *96*, 413, 1931.
56. Schmitz A., Kühl L. Höppe Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, *234*, 212, 1935.
57. Schönheyder F. Nature, London, *135*, 635, 1935.
58. Schönheyder F. Biochemical Journal, *30*, 890, 1936.
59. Smith H. P., Warner E. D., Brinkhous K. M. Journal of experimental Medicine and Biologie, *66*, 801, 1937.
60. Smyth F. S., Whipple G. H. Journal of Biological Chemistry, *59*, 623, 1924.
61. Snell A. M. Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, *13*, 65, 1938.
62. Snell A. M. Journal of American Medical Association, *112*, 1457, 1939.
63. Snell A. M., Butt H. R. Journal of the American Medical Association, *113*, 2056, 1939.
64. Snell A. M., Magath T. B., Boland E. W., Osterberg A. E., Butt H. R. Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, *65*, 605, 1936.
65. Stefanini M. Archivio per le Scienze Mediche, *65*, 1940.
66. Stefanini M. Tesi di Laurea. Clinica Medica della R. Università di Roma, 1939.
67. Stepp W. Die Medizinische Welt, 2°, 337, 1937.
68. Thayer S. A., Mc Kee R. W., Mc Corquodale D. W., Doisy E. A. Proceedings of Society Experimental Biologie and Medicine, *37*, 417, 1937.
69. Thayer S. A., McCorquodale D. W., Bintley S. B., Doisy E. A. Science, *88*, 243, 1938.
70. Thayer S. A., Cheney L. C., Bintley S. B., Mc Corquodale D. W., Doisy E. A. Journal of the American Chemical Society, *61*, 2365, 1939.
71. Thayer S. A., Binkley S. B., Mc Corquodale D. W., Doisy E. A., Emmet A. D., Brown R. A., Bird O. D. Journal of American Chemical Society, *61*, 2365, 1939.
72. Warner K. D., Brinkhous K. M., Smith H. P. Proceedings of Society for Experimental Biologie and Medicine, *37*, 628, 1938.
73. Warner E. D, Brinkhous K. M., Smith H. P. American Journal of Phisiology, *114*, 667, 1936.
74. Whipple G. H. Phisiology Revue, 2°, 400, 1922.

Roma, 1940 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Volume XLVII — Roma, 1° Luglio 1940 - XVIII — Num. 7.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZO D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1940

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 80 —	L. 125	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 125	L. 180
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) .	L. 60 —	L. 70	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 125	L. 180
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 60 —	L. 70	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chir.)	L. 165	L. 220

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L. 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

La poliomielite acuta anteriore.

(Ricerche sperimentali eseguite a Glavotok nell'isola di Veglia (Jugoslavia).

Dott. A. COBAU,

già assistente nelle Cliniche Chirurgiche delle Università di Padova e Parigi

Sull'isola di Veglia (Adriatico), nel capoluogo Veglia e nei villaggi Skrpcic, Milohnic, Nenadic, località queste situate nella parte occidentale dell'isola e a meno di un'ora di distanza l'una dall'altra, durante i mesi dal giugno al dicembre dell'anno 1936 si manifestarono quattro casi di poliomielite acuta anteriore.

Documentiamo questi quattro casi:

1. *Veglia.* Laura L., nata il 18 settembre 1935. Ammala il giorno 30 giugno 1936. Manifestazioni paralitiche il giorno 23 giugno 1936. Tutt'ora vivente con evidenti conseguenze paralitiche all'arto inf. sin.

2. *Milohnic.* Antonio M., nato il 20 maggio 1936. Ammala il giorno 15 novembre 1936. Manifestazioni paralitiche il giorno 18 novembre 1936. Tutt'ora vivente con evidenti conseguenze paralitiche all'arto inf. destro.

3. *Skrpcic.* Giuseppe P., nato il 12 luglio 1934. Ammala il giorno 25 novembre 1936. Manifestazioni paralitiche il giorno 30 novembre 1936. Tutt'ora vivente con evidenti conseguenze paralitiche all'arto inf. destro.

4. *Nenadic.* Albina B., nata il 3 aprile 1933. Ammala il giorno 1 dicembre 1936. Manifestazioni paralitiche il giorno 1 dicembre 1936. Tutt'ora vivente con evidenti conseguenze paralitiche all'arto inf. sin.

Le località nelle quali si manifestarono questi casi di p. a. a. sono abitate quasi esclusivamente da contadini e ci siamo dedicati a studiare i quattro casi dal punto di vista epidemiologico. Ci erano sembrati di facile con-

trollo le relazioni tra villaggio e villaggio, i costumi semplici di vita degli abitanti che, assieme alla nostra conoscenza dell'ambiente faunistico e floristico, potevano dare qualche risultato positivo almeno circa il modo come la malattia si era propagata da una località all'altra. Invece, all'infuori delle comuni conoscenze e rispettivamente dubbi sul modo di trasmissione della p.a.a., i risultati sono stati negativi.

Il giorno 15 gennaio 1939 in località Pizigo a trenta minuti di distanza dal surricordato villaggio di Skrpcic, ammalava di p.a.a. tale Maria L., nata il giorno 16 novembre 1928. I genitori della Maria L. richiesero il mio intervento solo il giorno 9 marzo 1939, perchè la bambina fino allora era in cura presso un altro medico e sotto altra diagnosi. Perciò appena il giorno 9 marzo 1939 è stata pronunciata la diagnosi di paralisi all'arto inferiore destro in seguito a p. a. a. Infatti i genitori si erano accorti della paralisi il giorno 18 gennaio 1939, cioè al terzo giorno dall'inizio della caratteristica febbre, quando chiesero l'intervento dell'altro medico. La bambina è tutt'ora vivente con evidenti conseguenze paralitiche all'arto inferiore destro.

Bisogna tener presente che la località Pizigo, dove abita la bambina Maria L., consta di tre sole case ed è abitata da tre sole famiglie di contadini.

Qualche giorno dopo il 9 marzo 1939, ci siamo recati in località Pizigo, per esaminare l'ambiente dal punto di vista epidemiologico. Tutto è stato oggetto di un accurato esame e non riporteremo qui la serie delle indagini eseguite. Diremo invece che la nostra attenzione è stata attirata esclusivamente su di un cane che era proprietà di una famiglia che tutt'ora abita nella località di Pizigo.

Torniamo a ripetere che questa località Pizigo dista trenta minuti dal villaggio di Skrpcic e che i membri delle tre famiglie colà dimoranti, se hanno contatti con altre persone, li hanno soltanto con quelle che abitano nel villaggio di Skrpcic. Va ricordato ancora che in località Pizigo raramente giungono altre persone all'infuori di quelle stabilmente dimoranti, tanto che il controllo è facilissimo; tanto è vero che da mesi e mesi prima del 15 gennaio 1939, data nella quale ammalava la Maria L., in località Pizigo non era giunto alcuno. La Maria L. è scolara e frequentava la scuola elementare di Skrpcic e a Skrpcic si recava per questo scopo.

Noi sappiamo dai quattro casi di p.a.a. più su ricordati che nel villaggio di Skrpcic, il giorno 25 novembre 1936, il bambino Giuseppe P. ammalava di p. a. a.: dunque più di due anni prima della data quando ammalò la Maria. L.

Le nostre indagini si sono concentrate anche allo studio delle malattie dei bambini di Skrpcic e specialmente di quelli che in iscuola avevano contatti con la Maria L. I risultati sono stati negativi e tanto più negativi in quanto il bambino Giuseppe P. di Skrpcic, oggi conta appena cinque anni e non frequenta la scuola, è figlio unico e quindi non ha fratelli che frequentano la scuola. Ad ogni modo nel villaggio di Skrpcic dopo il caso di p.a.a. Giuseppe P., manifestatosi il 25 novembre 1936, non si sono manifestati altri casi di p.a.a. e di questo siamo certi. Abbiamo potuto anche accertare che nel villaggio di Skrpcic, a partire dall'anno 1936, bisogna risalire di ben trenta anni e precisamente al 1909 per incontrare un altro caso di p.a.a.

Concludiamo che, all'infuori di questi accertamenti anche nel villaggio di Skrpcic, ai fini delle nostre ricerche i risultati sono stati negativi.

La storia di un cane. In località Pizigo, come abbiamo detto più sopra, la nostra attenzione era stata attirata su di un cane chiamato dai suoi padroni « Fido ». Il Fido è nato nel villaggio di Skrpcic da una cagna e da un cane pure nati a Skrpcic. È nato a Skrpcic ad ogni modo prima del 25 novembre 1936, data nella quale ammalò il bambino Giuseppe P. Quando nacque Fido, il suo proprietario di Skrpcic si chiamava Francesco M. Alcuni mesi dopo la nascita il proprietario lo vendette a tale Giuseppe M. del villaggio di Pinezic situato a venti minuti di distanza da quello di Skrpcic. Fido si trattenne a Pinezic anche per alcuni mesi. Da Pinezic passò a risiedere in località Pizigo e in proprietà di tale Giuseppe M. del fu Giuseppe, ove vi si trattenne fino al giorno 14 marzo 1939, allorchè passò, per l'interesse medico che presentava, in proprietà nostra, cambiando naturalmente residenza. Fido è un bastardo, bassotto, mite, non irascibile, pervaso quasi sempre da tremore, sensibilissimo al freddo, debole mangiatore, il pelo è giallo pallido, di notte latra frequentemente e non siamo riusciti a spiegarci la ragione di quest'ultima circostanza. Abbiamo notato che nella corsa, di quando in quando, Fido, anzichè servirsi di tutte quattro le zampe, si serve in ogni caso delle due anteriori e di una posteriore, tenendo in atteggiamento sospeso o la zampa posteriore destra o la zampa posteriore sin. Abbiamo notato inoltre che durante giornate fredde Fido nella corsa si sente costretto a fermarsi per impossibilità di articolare i segmenti degli arti posteriori e dimostra una indiscutibile rigidità di questi: queste situazioni durano per pochi istanti e poi cessano spontaneamente. Con ciò, sia detto fra parentesi, non intendiamo ancora stabilire neanche delle analogie tra le conseguenze paralitiche della p.a.a. nell'uomo con questi fenomeni notati in Fido. I fenomeni registrati in questo per ora vanno presi per quelli che sono.

Dalla storia di Fido risulta:

1) che Fido e la cagna ed il cane che lo produssero erano viventi e risiedevano nel villaggio di Skrpcic alla data e prima della data 25 novembre 1936 quando cioè nel villaggio di Skrpcic ammalava di p.a.a. il bambino Giuseppe P.;

2) che Fido cambia residenza per trasferirsi definitivamente nella località Pizigo dove abita la bambina Maria L. che ammala di p.a.a. il 15 gennaio 1939;

3) che da indagini eseguite tanto a Skrpcic quanto a Pizigo indiscutibilmente contatti diretti e indiretti sono avvenuti tanto tra il bambino Giuseppe P. e Fido, quanto tra la bambina Maria L. e Fido; e che come è noto, a distanza di circa due anni l'uno dall'altro i due bambini ammalarono di p. a a.

Bisogna riportare il quadro della nostra visione ad un ambiente di contadini dove frequentemente il cane fa piatto comune con l'uomo. Diremo qui incidentalmente però, subito, che da indagini eseguite conseguentemente a queste osservazioni di contatti tra Fido e i due ammalati di p. a. a. dei villaggi di Skrpcic e Pizigo, anche nei casi manifestatisi nei villaggi di Milohnic, di Nenadic ed in quello di Veglia, abbiamo potuto constatare almeno contatti indiretti tra altri cani e coloro che ammalarono di p.a.a. Intendiamo precisare meglio questa nostra osservazione rilevando che questi contatti diretti od indiretti ebbero luogo *prima* che il rispettivo individuo ammalasse. Nel caso particolare dei cani dei villaggi di Pizigo, Nenadic, Milohnic e del capoluogo Veglia dell'isola, possiamo ammettere e rapporti di consanguineità e contatti frequentissimi tra di loro senza tema di errare.

In generale, poi, i cani non vengono continuamente e in tutte le parti del mondo a contatto diretto e indiretto dell'uomo che ammala di p.a.a.?

Sul terreno sperimentale, noi ci siamo posti il seguente quesito: « La p.a.a., ritenuta malattia infettiva che si manifesta o sporadicamente o in epidemie, di cui si ritiene essere l'agente patogeno un virus filtrabile (virus filtrabile che sarebbe stato coltivato dal Flexner e dal Noguchi, ma della di cui coltivazione si ha però sufficiente motivo per dubitare), di cui si ammette essere le prime vie respiratorie e digerenti dell'uomo le porte d'entrata alla infezione, di cui si ritiene avvenire questa infezione tanto per contatto diretto dall'ammalato al sano e rispettivamente per mezzo di sani portatori del germe infettante, *non trova piuttosto la p.a.a. malattia dell'uomo, le sue origini, o meglio ancora il suo focolaio di origine, nel cane, o meglio ancora in alcuni cani dai quali con facilità sorprendente l'uomo per contatti diretti e indiretti ammala?*

In Glavotok, località situata sulla costa occidentale dell'isola di Veglia e che fa centro ai villaggi su ricordati, abbiamo istituito un laboratorio ai fini delle nostre ricerche. Provveduto di un rigoroso isolamento il cane Fido, abbiamo proceduto all'esame delle secrezioni esterne di questo animale. Noi non riporteremo qui la serie, la natura e l'indirizzo delle indagini eseguite sulle secrezioni esterne di questo animale e tutti gli studi eseguiti sui suoi parassiti animali e vegetali e ricerche di micro-organismi o altri virus filtrabili che hanno specialmente rapporto per altre malattie con l'uomo, ma per ora ci limiteremo a dire che abbiamo trovato e potuto concludere che dal punto di vista della p.a.a, *la saliva*, così, come è prodotta da questo cane, è di alto interesse.

Nella prima parte di questo lavoro che oggi diamo alle stampe, abbiamo deciso di non toccare l'argomento della saliva di questo cane studiata biologicamente, biochimicamente, chimicamente, fisicamente e microscopicamente. Diremo invece brevemente che la saliva di questo cane, da questo punto di vista, apre argomenti interessanti per quello che nella moderna patologia passa sotto i nomi di *ultravirus*, di *virusproteine*, lo studio insomma basilare del passaggio della materia dallo stato bruto allo stato vitale: di quella materia che si riproduce indefinitamente con struttura vitale, pur mancando nello stesso tempo delle caratteristiche vitali e che, di una serie di malattie, è senza dubbio l'agente patogeno. Aggiungiamo ancora che noi comprendiamo l'agente patogeno della p.a.a. dell'uomo proprio in questo gruppo e che esso va ricercato e va trovato proprio nella saliva di alcuni cani e che l'uomo, o meglio ancora l'uomo negli anni di vita che vanno circa fino al X, viene a trovarsi in condizioni biologiche, biochimiche ecc., favorevoli per acquisire questo tipo di agente patogeno per vie dirette o indirette dal cane e svilupparlo quindi nel suo organismo manifestandoci quella sintomatologia clinica e quelle conseguenze paralitiche, che ci sono ben note, della poliomielite acuta anteriore.

Un'altra malattia, la rabbia, verrebbe a presentare in questa maniera per lo meno due analogie con la p.a.a.: *agente patogeno nella saliva del cane* e *neurotropismo di questo agente nell'uomo*. Ma vogliamo precisare meglio il neurotropismo di questi agenti patogeni. Nella rabbia è la parte superiore del sistema nervoso centrale che è colpita dal suo agente patogeno, invece nella p.a.a. sarebbe la parte inferiore ed anteriore del sistema nervoso centrale quella colpita dal suo agente patogeno.

Noi abbiamo studiato i lavori del Flexner, del Noguchi, del Landsteiner,

del Popper, del Levaditi, del Lewis, ecc., e volevano iniziare le nostre esperienze su macachi (cynomalgus sinicus e rhesus) inoculando per vie endoperitoneali, sottodurali, intrarachidee, intraoculari, endoneurali ecc., saliva del nostro Fido prelevata con mezzi sterili. Volevamo iniziare queste esperienze appunto su macachi, perchè ci era noto che la riproduzione sperimentale della p. a. a. non era riuscita che su questa specie di animali. Ma quando abbiamo pensato che gli autori citati nelle loro esperienze inoculavano su macachi emulsioni di midollo spinale di bambini morti in seguito a p.a.a., abbiamo deciso di seguire un'altra via, appunto, perchè noi volevamo ottenere la riproduzione sperimentale della p.a.a. non con inoculazioni di emulsioni di midollo spinale spappolato di bambini morti per p.a.a., bensì con inoculazioni di saliva del noto cane.

Invece dei macachi, abbiamo preso le seguenti specie di animali per le nostre esperienze: agnelli, conigli, colombi domestici e cani giovani di età.

Passiamo ad illustrare nel seguente schema le esperienze eseguite:

1) *Prelevamento di saliva con mezzi sterili da Fido e inoculazione di questa nella submucosa nasale di giovani agnelli.* Al quinto giorno dalla inoculazione manifestazioni paralitiche agli arti posteriori degli agnelli. Dopo un periodo di qualche settimana abbiamo notato sensibili miglioramenti ed infine stazionarietà di un lieve grado di paralisi. La sensibilità illesa durante tutte queste manifestazioni.

2) *Prelevamento di saliva con mezzi sterili da Fido ed inoculazioni subdurali di questa in colombi domestici.* A pochi minuti di distanza dalla inoculazione abbiamo potuto constatare fenomeni rapidamente progredienti di manifestazioni paralitiche iniziatesi alle zampe ed estendentisi gradualmente alle ali, quindi al collo e per lo più, quale esito, la morte dei colombi. La morte sopravviene a dodici ore di distanza dalla inoculazione, naturalmente quando sopravviene. La sensibilità si conserva illesa. Fino a tanto che la paralisi è limitata alle zampe, il colombo è ancora in grado di volare.

3) *Prelevamento di saliva con mezzi sterili da Fido e inoculazioni intraperitoneali di questa in colombi domestici. A quattro, a cinque giorni di distanza dalla inoculazione manifestazioni di paralisi di lieve grado limitata alle zampe con tendenza ulteriore a scomparire gradualmente e quasi del tutto. Capacità al volo conservata e sensibilità sempre illesa.*

4) *Prelevamento di saliva con mezzi sterili da Fido e inoculazioni intrarachidea di questa in colombi domestici.* Manifestazioni repentine di paralisi alle zampe; durante il primo giorno i colombi sono in grado di volare, al secondo giorno manifestazioni di paralisi anche alle ali e di solito al terzo giorno subentra la morte degli animali. In altri casi la paralisi resta limitata alle zampe. La sensibilità è sempre illesa.

5) *Prelevamento di saliva con mezzi sterili da Fido e inoculazione intraracidea di questa su cani di trenta giorni di età.* Rapide manifestazioni paralitiche alle zampe posteriori con tendenza, verso l'ottavo-decimo giorno dalla inoculazione, alla scomparsa quasi totale di queste. Alla distanza di qualche mese dalla inoculazione, mentre le manifestazioni paralitiche sono rilevabili soltanto da un acuto osservatore, resta in ogni caso evidente in questi cani una minorazione nella capacità del salto e della corsa, minorazione relativa alla capacità nella corsa e nel salto di altri cani perfettamente normali e nati nella stessa epoca e dalla stessa cagna. La sensibilità è sempre illesa.

6) *Prelevamento di saliva con mezzi sterili da Fido e inoculazione di*

questa nella submucosa nasale di cani di trenta giorni di età. Fino ad ora non abbiamo potuto riscontrare nel senso assoluto risultati positivi. In un solo caso, con tutte le riserve, dichiariamo che ci è sembrato qualche tempo dopo l'inoculazione di osservare dei disturbi temporanei alle zampe posteriori e di una natura difficile a definirsi.

7) *Prelevamento di saliva con mezzi sterili da Fido e inoculazione intrarachidea di questa in conigli giovani.* Rapido insorgere di manifestazioni paralitiche alle zampe posteriori per lo più seguite da morte degli animali alla distanza di 6-10 ore dalla inoculazione. Sensibilità illesa.

8) *Da conigli morti come sub. 7 prelevamento con mezzi sterili di segmenti di midollo spinale della regione lombare e preparazione di emulsione con acqua sterile di questa sostanza midollare previamente spappolata; inoculazione di questa emulsione nel rachide di colombi.* A qualche tempo dalla inoculazione manifestazioni di paralisi di lieve grado alle zampe con tendenza a scomparire del tutto alcuni giorni dopo. Sensibilità integra.

Osservazioni alle esperienze sub. 1-8. Premesso che, nelle indicate esperienze, la quantità di saliva prelevata ed inoculata volumetricamente per ogni caso corrispondeva a circa 1/10 cmc. e premesso che le nostre esperienze sono state controllate in considerazione di ammissibili errori di tecnica in seguito a possibili lesioni speciali dei centri nervosi del midollo spinale ed in seguito a possibili fenomeni di compressione magari passeggeri del midollo spinale, superati questi dubbi essenziali, noi riassumiamo così le nostre osservazioni:

a) la saliva di questo cane determina fenomeni paralitici agli arti posteriori di animali giovani di età, quali agnelli, conigli, cani e colombi domestici;

b) queste inoculazioni sperimentali non escludono secondariamente manifestazioni paralitiche agli arti anteriori o superiori;

c) l'intensità delle manifestazioni paralitiche è in rapporto diretto alla quantità della saliva inoculata;

d) la rapidità con la quale si manifestano i fenomeni paralitici è in rapporto con il punto di inoculazione e precisamente si manifestano tanto più rapidamente quanto più vicino al midollo lombare è il punto di inoculazione;

e) molte esperienze a risultato negativo dimostrano che anche della stessa specie non tutti gli animali, sia pure della stessa età, sono recettivi e quindi non presentano manifestazioni paralitiche in seguito a inoculazioni di saliva di questo cane;

f) come dalle esperienze sub 8, i fenomeni paralitici si manifestano anche in animali inoculati non soltanto con saliva prelevata direttamente dal cane, ma anche con emulsione di midollo spinale di animali morti in seguito ad inoculazione diretta di saliva del cane. Bisogna però rilevare che queste esperienze di inoculazione indiretta dànno fenomeni paralitici e manifestazioni paralitiche di debole intensità;

g) la sensibilità si mantiene sempre integra;

h) la saliva di questo cane presa in toto ed inoculata ha caratteristiche neurotropiche e nel suo neurotropismo elettivamente agisce sulle corna anteriori del midollo spinale con preferenza di quelle destinate ad innervare il treno posteriore.

Oggi, ci asteniamo dal pronunziarci se la saliva agisce « in toto » oppure se è un « quid » contenuto in questa che agisce e ci asteniamo dal descri-

vere le caratteristiche biochimiche, fisico-chimiche, batteriologiche ecc., di questo agente paralizzante, e ci asteniamo pure dal descrivere la natura delle lesioni anatomo-patologiche riscontrate particolarmente sulle corna anteriori del midollo spinale.

Dalle osservazioni sub a-h, noi vediamo sin d'ora, che questo agente paralizzante rivela in sè e le caratteristiche dei microrganismi infettanti di molte malattie infettive e nello stesso tempo gli effetti caratteristici nell'organismo umano di alcuni tossici (immunità e mitridatismo). Noi tendiamo a credere di trovarci di fronte ad un ultravirus, ad una virusproteina che come è noto è la materia che si riproduce indefinitamente con struttura vitale, mancando nello stesso tempo delle caratteristiche vitali. Con le esperienze che abbiamo in corso speriamo di poter chiarire questo argomento, che sarà oggetto di una seconda parte di questo lavoro.

Conclusione.

La poliomelite acuta anteriore è finora stata riprodotta sperimentalmente da autori soltanto su macachi. In via sperimentale noi siamo riusciti a riprodurre su conigli, agnelli, cani e colombi domestici giovani, delle forme di paralisi del tutto simili alle paralisi dovute alla poliomielite acuta anteriore umana, inoculando in questi animali la saliva di un cane che ha avuto contatti diretti ed indiretti con due bambini, *prima* che questi ammalassero di poliomielite acuta anteriore e alla distanza di due anni l'uno dall'altro.

Abbiamo potuto anche stabilire che in una epidemia di poliomielite acuta anteriore manifestatasi nell'isola di Veglia, i colpiti hanno avuto rapporti diretti e indiretti con dei cani prima di ammalare.

Noi riteniamo che le manifestazioni sporadiche ed epidemiche di poliomielite acuta anteriore possono trovare sufficiente spiegazione nei cani, o meglio ancora in alcuni cani, e nella saliva di questi, data la facilità con la quale la saliva di un cane per via diretta o indiretta può venire a contatto per esempio delle prime vie respiratorie o digerenti di un bambino.

Può essere di rilevante importanta la conoscenza di queste circostanze, in quanto la poliomielite acuta anteriore potrebbe venire combattuta con maggiore efficacia e sicurezza per via soltanto preventiva, profilattica, essendo escluso che sia possibile apportare contributi effettivi terapeutici nei casi di poliomielite acuta anteriore quando si siano manifestate le paralisi.

Sempre a questo fine le nostre esperienze in corso e future tendono ad individualizzare non soltanto i cani che secernono una saliva capace di queste azioni paralizzanti, ma di individualizzare nella saliva stessa l'agente paralizzante e stabilire quindi la sua natura e identità.

RIASSUNTO.

La saliva di un cane, che aveva avuto rapporti diretti e indiretti con due bambini, prima che questi ammalassero di poliomielite a. a., venne inoculata a conigli, agnelli, cani e colombi domestici giovani; in molti di questi animali insorsero rapidamente forme paralitiche in tutto simili a quelle proprie della poliomielite.

In una piccola epidemia manifestatasi nell'isola di Veglia, i colpiti avevano avuto rapporti diretti e indiretti con cani prima di ammalare.

Da queste ricerche ed osservazioni possono trarsi possibili applicazioni d'ordine profilattico.

II.

CLINICA DELLE MALATTIE INFETTIVE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. G. CARONIA

Ricerche sul potere batteriolitico del siero di sangue dei tifosi in rapporto alla reazione vaccinoterapica

Dott.ri FRANCESCO RECCHIA e ADA LUBRANO, assistenti.

Le varie ricerche sul meccanismo di azione della vaccinoterapia nella infezione tifoidea e paratifoidea hanno portato oggi alla conclusione che scarsa importanza in tale meccanismo debba avere il comportamento degli anticorpi fino ad oggi noti.

Tra i vari anticorpi sono state prese in considerazione anche le batteriolisine, ma senza che il loro studio sia stato sufficientemente approfondito.

Per quanto riguarda i rapporti fra batteriolisine ed immunità nelle infezioni tifoidee, Foà nel 1917 vide spesso che le batteriolisine non inibivano la batteriemia e per questo ne dedusse che non era giusto ritenere immune un organismo dal tifo per il solo fatto che il suo sangue era ricco di agglutinine e di batteriolisine, e che la vaccinazione, pur provocando la comparsa di tali anticorpi, poteva pure non conferire immunità.

Molte furono le ricerche per cercare di spiegare questa contemporanea presenza di bacilli del tifo e di batteriolisine nel sangue.

Zironi, pur avendo dimostrato che il siero del soggetto malato di tifo ha potere battericida *in vitro*, ritiene o che in *vivo* tale potere non abbia nel meccanismo della immunità contro il bacillo del tifo parte essenziale, o che manchi l'optimum di rapporti fra antigeni ed anticorpi, o che i germi sviluppandosi nel sangue acquistino una particolare resistenza.

Lusena constata che il potere battericida, notevole nel sangue d'individui normali, diminuisce sino a scomparire negli ammalati di tifo; si avrebbe un rapporto inverso tra ricchezza in batteriolisine e potere battericida.

È opportuno tener presente che l'Autore per distinguere il potere battericida del sangue *in toto* ed il titolo batteriolitico (batteriolisine) adoperava nel primo caso sangue *in toto* con germi e nel secondo caso diluizione progressiva di siero con germi e complemento di cavia.

Montanari conferma per i bambini i risultati ottenuti da Lusena negli adulti.

Vegni studiò e seguì il potere battericida del sangue *in toto* defibrinato, nel decorso dell'infezione, e controllò il rapporto tra potere battericida e potere agglutinante. Studiò inoltre il comportamento di tale potere battericida di fronte a bacilli di diversi stipiti.

Dalle sue ricerche risultò che il potere battericida posseduto dal sangue del malato di tifo è notevole, specialmente nel periodo acuto della malattia, mentre questo va attenuandosi nella risoluzione e nella convalescenza. Non

constatò mai la scomparsa del potere battericida, come il Lusena, nell'infezione sperimentale dei conigli.

Inoltre potè constatare che il potere battericida si manteneva elevato anche nelle recidive e nei decorsi gravi, quindi non era possibile fare nessun giudizio prognostico basandosi sul comportamento del potere battericida.

Vide poi che non c'era nessun rapporto fra potere battericida e proprietà agglutinante « essi non decorrono in modo antagonista ma indipentemente uno dall'altro ».

Non gli risultò differenza di comportamento del potere battericida di fronte a bacilli di diversi stipiti, nè in relazione alla loro diversa attitudine a farsi agglutinare.

Anche il sangue umano normale possiede potere battericida, che si può dimostrare *in vitro* mettendo in contatto per 18 ore siero di sangue con bacilli tifici.

Conclude quindi che tanto i normali che i malati di tifo hanno potere battericida, e che la batteriemia è da considerare come semplice passaggio di germi.

Benchè i risultati delle ricerche dei pochi AA. brevemente citati e di molti altri che si sono occupati dell'argomento non siano del tutto concordanti, si può in sostanza considerare come generalmente accettato che nella infezione tifoidea i bacilli circolano permanentemente nel sangue, nonostante il suo potere battericida; che convalescenti di tifo hanno spesso ricadute, non ostante che il loro siero possegga forte potere battericida; che si ha caduta rapida del potere battericida del siero durante la convalescenza, mentre persiste l'immunità contro la malattia; che non esiste rapporto tra la gravità della malattia e il potere agglutinante e battericida; che un organismo che ha superato la malattia acquista una più duratura immunità, pur essendo scarso di tali anticorpi in confronto a organismi in cui essi sono stati abbondantemente provocati mediante vaccinazione.

Si tende quindi a non dare soverchia importanza al potere battericida del sangue nei fenomeni di guarigione ed a considerare i comuni anticorpi del tipo delle agglutinine e delle batteriolisine come espressione e non come fattori dello stato immunitario.

Per quanto riguarda poi la variazione degli indici immunitari durante la reazione vaccinica, Caronìa nel 1920 accenna soltanto al fatto di non aver riscontrato alcuna variazione nel comportamento del potere batteriolitico.

Noi in queste nostre ricerche abbiamo voluto indagare il potere batteriolitico del siero di sangue durante lo shock vaccinico. Ci è parso particolarmente utile instaurare ricerche in questo senso, perchè non risulta ancora ben determinata la parte che eventualmente svolge la batteriolisi nei processi di risoluzione terapeuticamente provocati.

Tecnica. — Per lo studio che ci siamo proposto, abbiamo utilizzato alcuni infermi ricoverati, durante quest'anno, nella nostra Clinica. In essi la infezione tifoidea era accertata, oltre che clinicamente, anche attraverso la emocultura e la siero-agglutinazione. Nella scelta dei malati abbiamo tenuto conto del giorno di malattia, della maggiore o minore gravità di essa, della crisi vaccinica determinante la guarigione.

In tutti, il vaccino usato, in dosi diverse, è stato quello lisizzato curativo e la via di introduzione la endovenosa.

I prelevamenti di sangue eseguiti ad ogni infermo durante lo shock vaccinico sono stati 3: uno all'inizio della reazione vaccinica, uno all'acme, uno il giorno dopo, a

24 ore di distanza dalla introduzione del vaccino, quando si aveva la remissione o la defervescenza. Solo in un caso i prelevamenti sono stati due, uno prima della vaccinazione, l'altro il giorno dopo.

Il sangue ottenuto sterilmente mediante puntura dalle vene del gomito con siringa Tursini, veniva raccolto in provette sterili. Le ricerche venivano praticate sul siero che si otteneva dopo avvenuta la naturale coagulazione e retrazione del coagulo a temperatura ambiente.

Il metodo analitico da noi usato è quello indicato da Neisser-Wechsberg e che fu usato la prima volta da Stern e Korte per la dimostrazione delle batteriolisine nel siero di sangue di ammalati di tifo.

Si mescola una quantità determinata di germi con quantità variabile di siero inattivo, ed una quantità costante di siero fresco normale (complemento di cavia). Si tiene la miscela in termostato a 37° per 3 ore (tempo sufficiente perchè la batteriolisi si produca), si accerta poi se e in che grado è avvenuta la lisi dei batteri, facendo semina su piastre di agar e contando il numero delle colonie sviluppatesi dopo un dato tempo (24 ore).

Nel nostro caso l'esperienza è stata così disposta: Una piccola ansata di agar cultura di b. di Eberth di 24 ore veniva diluita in 250 cc. di brodo e tenuta in termostato per 24 ore. Si diluiva successivamente questa brodocultura in soluzione fisiologica della proporzione di cc. 0,05 in 250 (= 0,20/1000).

In tre serie di 11 provettine ciascuna, si versava cc 0,5 della diluizione batterica accuratamente misurata con pipetta graduata e tarata. Ad ogni serie (A-B-C) corrispondeva un siero, e precisamente alla serie A quello ricavato dall'infermo prima della vaccinazione, alla serie B quello corrispondente all'acme della reazione vaccinica, alla serie C quello corrispondente alla defervescenza o remissione. A ciascuna provetta di ogni singola serie, oltre alla diluzione batterica, veniva aggiunto 1 cc. della soluzione di siero corrispondente, rispettivamente nella proporzione da 1:50 fino a 1:200.000. A ciascuna provettina veniva per ultimo aggiunto 1 goccia di siero fresco di cavia (complemento).

Per i controlli si usavano provette identiche alle altre, ed in cui, oltre alla diluizione batterica, si aggiungeva 1 cc. di soluzione fisiologica ed una goccia di complemento.

Tutte le provette, venivano bene agitate e quindi poste in termostato per 3 ore. Alla fine della 3ª ora mediante tubi di agar tutti contenenti la stessa quantità di terreno nutritivo opportunamente sciolto, e mantenuto liquido a bagnomaria a 55°, si preparavano tante capsule di Petri quante erano le provettine preparate per l'esperimento, insemenzandone una per ogni piastra. Appena solidificato l'agar, le piastre venivano messe in termostato a 37° e lasciate per 24 ore. Quindi si procedeva alla lettura delle colonie utilizzando una comune piastra contacolonie ed una lente d'ingrandimento.

Il nostro studio è stato condotto su dieci casi, in cui le ricerche sono state effettuate complessivamente 20 volte in coincidenza ad altrettante crisi vacciniche provocate sempre a scopo terapeutico, ed 8 volte in 4 di questi stessi infermi a guarigione avvenuta.

CASISTICA

CASO I. — D. F. M., a. 8, entrato in Clinica il 23 gennaio in 9ª g. di malattia. Tifo gravissimo.

Emocultura: positiva per il b. di Eberth.

Siero-diagnosi in 9ª g. di malattia; negat. per il tifo, parat. A - B e brucellosi.

Questo caso si dimostrò particolarmente resistente alla vaccino-terapia, pure essendosi ottenuti i benefici effetti disintossicanti fin dalla prima iniezione. Fu vaccinato 12 volte e sempre per via endovenosa: la prima in 12ª g. (0,25), la seconda in 15ª g. (0,30), la terza in 17ª (0,30), la quarta in 21ª g. (0,40), la quinta in 23ª g. (0,40). la la sesta in 25ª g. (0,50), la settima in 28ª g. (0,60), l'ottava in 31ª g. (0,60), la nona in 34ª g. (0,70), la decima in 38ª g. (0,40), la undicesima in 41ª g. (0,40), la dodicesima in 45ª g. (0,50).

A quest'ultima introduzione di vaccino seguì una modica elevazione febbrile, caduta successivamente per crisi, e quindi defervescenza definitiva.

Le ricerche in questo caso furono eseguite in coincidenza con la 4ª, 6ª, 11ª, 12ª vaccinazione, e poi ripetute in 6ª, 15ª, 18ª giornata di apiressia.

Diluizione del siero		1/50	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000	1/20000	1/40000	1/50000	1/100000	1/200000
21ª g. mal.	A.V.	∞	3	2	6	5	12	22	72	284	∞	∞
vacc. 4ª	A.	11	8	2	6	214	349	585	∞	∞	∞	∞
	R.	105	2	2	4	7	81	380	490	∞	∞	∞
25ª g. mal.	A.V.	30	0	183	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
vacc. 6ª	A.	33	66	150	—	170	200	∞	∞	∞	∞	∞
	R.	64	80	98	172	250	280	350	∞	∞	∞	∞
41ª g. mal.	A.V.	368	57	∞	∞	320	352	690	∞	∞	∞	∞
vacc. 11ª	A.	90	202	∞	302	∞	∞	∞	∞	370	404	420
	R.	134	100	273	308	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
45ª g. mal.	A.V.	109	8	280	160	223	295	∞	∞	∞	∞	∞
vacc. 12ª	A.	..	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	D.	130	39	135	220	270	292	∞	∞	∞	∞	∞
51ª g. mal. 6ª apires.		+	+	++	+++	++++	+++	+++	++	+	∞	∞
60ª g. mal. 15ª apires.		∞	∞	∞	∞	∞	480	∞	∞	∞	∞	∞
63ª g. mal. 18ª apires.		∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞

Caso II. — M. M. L., a 7, entrata in Clinica il 26 gennaio 1939 in 25ª giornata di malattia. Tifo grave.

Emoculture: negative. Sierodiagnosi: posit. per parat. B 1:200; negat. per tifo, parat. A, e brucellosi.

Vaccinata in 27ª g. di malattia (cc. 0,30); defervescenza per crisi in 28ª giornata, guarigione.

Diluizione del siero		1/50	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000	1/20000	1/40000	1/50000	1/100000	1/200000
27ª g. mal.	A.V.	54	144	162	180	205	295	243	∞	375	446	∞
vacc. 1ª	A.	42	184	152	150	108	160	∞	202	301	∞	∞
	D.	83	160	200	247	280	320	348	∞	389	447	∞

A. V. = ante-vaccinazione; A = acme della crisi vaccinica; R = remissione; D = defervescenza; g. mal. = giornata di malattia; apires. = apiressia; — = perduto il siero.

Caso III. — L. E., a. 19, entra in Clinica il 7 febbraio 1939 in 4ª g. di malattia. Tifo di discreta gravità.

Emocultura: positiva per il b. di Eberth. Sierodiagnosi; in 5ª g.: negat. per tifo, parat. A e B e brucellosi: in 7ª g.: posit. per il tifo 1: 50.

Vaccinata 8 volte: la prima in 7ª g. di malattia (0,30), la seconda in 10ª g. (0,40), la terza in 12ª g. (0,40), la quarta in 14ª g. (0,50), la quinta in 17ª g. (0,50), la sesta in 19ª g. (0,50), la settima in 22ª g. (0,60), a questa vaccinazione succede un periodo di lievi rialzi termici serotini per cui si decide di praticare un'ottava iniezione di vaccino in 31ª g. A questa crisi vaccinica segue defervescenza definitiva e guarigione della inferma.

Le ricerche in questo caso furono praticate durante la prima, la seconda, la terza,

la quinta, la settima e l'ottava crisi vaccinica, e poi ripetute in sesta, sedicesima e ventesima g. di apiressia.

Diluizione del siero		1/50	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000	1/20000	1/40000	1/50000	1/100000	1/200000
7ª g. mal.	A.V.	200	133	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
vacc. 1ª	A.	131	163	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
	R.	213	366	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
10ª g. mal.	A.V.	83	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
vacc. 2ª	A.	55	400	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
	R.	279	594	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
12ª g. mal.	A.V.	325	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
vacc. 3ª	A.	180	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
	R.	388	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
17ª g. mal.	A.V.	68	112	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
vacc. 5ª	A.	54	108	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
	R.	118	192	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
22ª g. mal.	A.V.	101	102	197	107	128	136	53	155	174	∞	∞
vacc. 7ª	A.	52	65	221	70	187	149	∞	∞	∞	∞	∞
	R.	96	88	122	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
31ª g. mal.	A.V.	∞	+	+++	++++	+	+	∞	∞	∞	∞	∞
vacc. 8ª	A.	∞	+	++++	+++	+	+	∞	∞	∞	∞	∞
	D.	∞	++	+++	++	++	+	∞	∞	∞	∞	∞
37ª g. mal. 6ª apires.		∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
47ª g. mal. 16ª apires.		∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
51ª g. mal. 20ª apires.		∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞

CASO IV. — C.R.S. a. 13, entrato in Clinica il 12 marzo 1939 in 5ª g. di malattia. Tifo di media gravità.

Emocultura: negativa. Sierodiagnosi: posit. per tifo 1:200; negat. per parat. A e B e brucellosi.

Vaccinato 4 volte: la prima in 8ª g. (0,30); la seconda in 10ª g. (0,40); la terza in 13ª g. (0,50); la quarta in 16ª g. (0,50).

A questa crisi vaccinica segue la guarigione definitiva.

Le esperienze furono ripetute in coincidenza con la prima e con la quarta vaccinazione, e poi quando l'inferma era in apiressia da 5 giorni.

Diluizione del siero		1/50	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000	1/20000	1/40000	1/50000	1/100000	1/200000
8ª g. mal.	A.V.	163	322	∞	∞	∞	∞	∞	∞	—	—	—
vacc. 1ª	A.	305	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	—	—	—
	R.	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	—	—	—
16ª g. mal.	A.V.	∞	∞	∞	∞	∞	∞	+	++	+	∞	∞
vacc. 4ª	A.	∞	∞	∞	∞	∞	+	+	+	∞	∞	∞
	D.	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
21ª g. mal. 5ª apires.		∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞

Caso V. — G. C. a. 30, entrata in Clinica il 20 marzo 1939 in 5ª g. di malattia. Tifo grave.

Emocultura: posit. per il B. di Eberth.

Vaccinata 3 volte: la prima in 6ª g. di malattia (0,40); la seconda in 9ª g. (0,50); la terza in 12ª g. (0,60). A questa crisi vaccinica segue la caduta della temperatura febbrile e la guarigione.

Le esperienze furono condotte durante la prima crisi vaccinica.

Diluizione del siero		1/50	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000	1/20000	1/40000	1/50000	1/100000	1/200000
6ª g. mal.	A.V.	260	276	∞	∞	∞	∞	∞	∞	—	—	—
vacc. 1ª	A.	210	400	∞	∞	∞	∞	∞	∞	—	—	—
	R.	350	431	∞	∞	∞	∞	∞	∞	—	—	—

Caso VI. — R. T. a. 14, entrata in Clinica il 12 marzo 1939 in 10ª g. di malattia. Tifo di media gravità.

Emocultura: negativa. Sierodiagnosi: posit. per il parat. B 1:50; negat. per il tifo, parat. A e brucellosi.

Vaccinata 3 volte: la prima in 14ª g. (0.30); la seconda in 16ª g. (0,40); a questa iniezione dopo defervescenza e apiressia durata 9 giorni, in 27ª g. ricomincia temperatura febbrile, in 30ª g. si procede a una 3ª iniezione di vaccino (0,40), cui segue per lisi la caduta della temperatura e la guarigione dell'infermo.

Le esperienze in questo caso furono condotte durante la prima vaccinazione e poi dopo la 3ª, quando l'infermo era apirettico da 7 giorni.

Diluizione del siero		1/50	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000	1/20000	1/40000	1/50000	1/100000	1/200000
14ª g. mal.	A.V.	∞	∞	++	∞	∞	∞	∞	∞	—	—	—
vacc. 1ª	A.	++	+	+	∞	∞	∞	∞	∞	—	—	—
	R.	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	—	—	—
39ª g. mal. 8ª apires.		∞	∞	∞	+	∞	∞	∞	∞	—	—	—

Caso VII. — M. U. a. 35, entrato in Clinica il 6 aprile 1939 in 15ª g. di malattia Tifo grave.

Emocultura: posit. per il b. di Eberth.

Vaccinato due volte: la prima in 19ª g. (0,25), la seconda in 21ª g. (0,30). Alla seconda crisi vaccinica segue defervescenza e guarigione.

Le ricerche in questo caso furono eseguite in concidenza con la prima e con la seconda crisi vaccinica.

Diluizione del siero		1/50	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000	1/20000	1/40000	1/50000	1/100000	1/200000
19ª g. mal.	A.V.	∞	∞	∞	∞	∞	∞	±	±	∞	∞	∞
vacc. 1ª	A.	∞	∞	∞	∞	∞	∞	+	±	∞	∞	∞
	R.	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
21ª g. mal.	A.V.	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	±	∞	∞	∞
vacc. 2ª	A.	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	+	∞	∞	∞
	D.	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞

Caso VIII. — I. S. a. 20, entra in Clinica l'8 aprile 1939 in 8ª g. di malattia. Tifo grave. Il decorso in questa inferma è stato complicato da laringo-tifo e bronco-polmonite che hanno determinato l'obitus.

Emocultura: posit. per i b. di Eberth. Sierodiagnosi: posit. per il tifo 1:200; negat. per parat. A e B e brucellosi.

Vaccinata 3 volte: la prima in 10ª g. (0,20), la seconda in 12ª g. (0,30), la terza in 14ª g. (0,40). A quest'ultima iniezione di vaccino seguì una normale crisi vaccinica con remissione della temperatura che poi il giorno dopo risalì, e nella notte seguente, in 16ª g. di malattia, l'inferma morì con intensa dispnea.

Le ricerche furono condotte durante la prima crisi vaccinica.

Diluizione del siero		1/50	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000	1/20000	1/40000	1/50000	1/100000	1/200000
10ª g. mal.	A.V.	+	±	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
vacc. 1ª	A.	+	±	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
	R.	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞

Caso IX. — B. C. Entrato in Clinica il 22 aprile 1939 in 9ª g. di malattia. Tifo grave.

Emocultura: negativa. Siero diagnosi: posit. per il tifo 1:200; negat. per il parat. A e B e brucellosi.

Vaccinato in 11ª g. di malattia (0,25), alla reazione vaccinica segue notevole remissione (37°,4) poi la temperatura febbrile risale fino 39° e compare una tipica eruzione morbillosa, che in seguito decorre, per quanto attenuata, lasciando sulla cute per vari giorni la tipica pigmentazione in corrispondenza delle maculo-papule dell'esantema morbilloso.

Questo è un caso d'infezione mista tifo-morbillo; il fatto che sia mancato il periodo catarrale dell'infezione morbillosa può essere messo in rapporto alla concomitante infezione tifoidea che ha attenuato la sindrome morbillosa e la comparsa dell'esantema.

La crisi vaccinica fu considerata risolutiva, non ostante che l'infermo il giorno dopo, in coincidenza dell'eruzione morbillosa, avesse avuto un nuovo rialzo termico caduto per crisi durante la notte successiva.

Le ricerche furono condotte in corrispondenza dell'unica iniezione che ha determinato per crisi la guarigione.

Diluizione del siero		1/50	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000	1/20000	1/40000	1/50000	1/100000	1/200000
11ª g. mal.	A.V.	450	800	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
vacc. 1ª	A.	450	780	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
	D.	480	820	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞

Caso X. — C. M. a. 34, entrato in Clinica il 17 aprile 1939 in 9ª g. di malattia. Tifo piuttosto grave.

Siero diagnosi: posit. per il parat. B 1:200; negat. per tifo, parat. A e brucellosi.

Vaccinata la prima volta in 14ª g. (0,30), alla crisi vaccinica segue apiressia di 2 giorni, poi la temperatura riprende a tipo continuo remittente, in 20ª g. si pratica una seconda iniezione di vaccino (0,40), cui segue per crisi la caduta della temperatura e la guarigione.

Le esperienze furono condotte durante la prima vaccinazione.

Diluizione del siero		$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{1000}$	$\frac{1}{5000}$	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{20000}$	$\frac{1}{40000}$	$\frac{1}{50000}$	$\frac{1}{100000}$	$\frac{1}{200000}$
14ª g. mal.	A.V.	++	+	±	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
vacc. 1ª	A.	+++	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
	R.	±	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞

Facendo la disamina dei risultati ottenuti nei singoli casi, abbiamo rilevato quanto segue:

a) in rapporto al comportamento dell'indice batteriolitico del siero di sangue degli ammalati di tifo, non ancora trattati specificamente, costantemente osserviamo che esiste in tutti i casi, qualunque sia il giorno di malattia e la gravità del decorso, un certo potere batteriolitico del siero. Tale potere batteriolitico si mette in evidenza principalmente: con le diluizioni da 1:50 ad 1:100 nei casi n. 5, 3, 4, 6, 8, 9, 10 venuti alla nostra osservazione dal 6° al 14° giorno di malattia; con la diluizione da 1:100 a 1:50.000 in maniera decrescente nel caso n. 1, esaminato per la prima volta in 21ª giornata di malattia, che è poi quello che ci ha dato il più evidente esempio di batteriolisi *in vitro;* con la diluizione da 1:50 ad 1:100.000 nel caso n. 2 in cui la prima osservazione è stata eseguita in 37° giorno di malattia; con le diluizioni da 1:20.000 a 1:40.000 assai debolmente nel caso n. 7 studiato in 17° giorno di malattia. Il caso n. 1 fu un caso grave che dimostrò particolare resistenza alla vaccino-terapia; il caso n. 2 fu un tifo a carattere ambulatorio; il caso n. 7 non presentò alcuna speciale gravità. Le variazioni del potere batteriolitico quindi non sono da attribuirsi alla maggiore o minore gravità del decorso, mentre non si può escludere che la giornata di malattia possa contare sulla batteriolisi.

La diluizione del siero ottimale per la batteriolisi è stata quasi costantemente quella di 1:50, tranne nel caso n. 6 in cui è stata di 1:500, e nel caso n. 7 in cui il fenomeno è stato apprezzabile solo nelle diluizioni da 1:20.000 ad 1:40.000;

b) in rapporto alle modificazioni che la terapia vaccinica apporta al potere batteriolitico del siero degli ammalati di tifo durante la prima crisi, constatiamo che essa subisce scarse e quasi insignificanti modificazioni: *per lo più in senso positivo nell'acme febbrile* (aumento relativamente modico del potere batteriolitico); *in senso negativo nei periodi di remissione della temperatura* (diminuzione del potere batteriolitico). Più specificamente constatiamo che le batteriolisine durante l'acme aumentano nei casi 1, 2, 3, 5, 6, 7, 10, non si modificano nei casi 8 e 9 (caso mortale il primo, complicato ad altra malattia il secondo); diminuiscono nel solo caso n. 4 (caso che non presenta alcuna speciale caratteristica); durante la remissione diminuiscono scarsamente nei casi n. 1, 2, 3, 5, 6, 9, 10, mancano nei casi n. 4, 7, 8 (i primi due non hanno alcun speciale carattere di gravità, il n. 8 è quello grave ad esito letale).

Nelle successive crisi vacciniche, nei casi studiati più volte (n. 1, 3, 4, 7), tranne modiche oscillazioni, il comportamento del potere batteriolitico è analogo a quello osservato durante la prima vaccinazione, cioè aumento modico all'acme e diminuzione modica alla remissione;

c) in rapporto alla reazione vaccinica che determina per crisi la guarigione della malattia (casi n. 1, 2, 3, 4, 7, 9), non ci è stato dato osservare alcun carattere speciale che differenzi, in base alle modificazioni della batteriolisi, questa reazione dalle altre, e ciò anche in quei casi in cui abbiamo indagato il fenomeno più volte in corso di malattia (caso n. 1, studiato, in 4ª, 6ª, 11ª e 12ª vaccinazione, caso n. 3, studiato in 1ª, 2ª, 3ª, 5ª, 7ª, 8ª vaccinazione, caso n. 4, studiato in 1ª e 4ª vaccinazione, caso n. 7, studiato in 1ª e 2ª vaccinazione).

Anche in questi casi il potere batteriolitico aumenta alll'acme, diminuisce alla defervescenza fino a scendere anche al disotto del valore batteriolitico che il siero possedeva antecedentemente alla crisi vaccinica risolutiva.

In quanto al titolo ottimale in cui la batteriolisi è più manifesta, va confermato quanto precedentemente abbiamo constatato per la prima vaccinazione, aggirandosi esso intorno ad 1:50-1:100; ad eccezione dei casi n. 3 (1:500) e dei casi n. 4 e 7 (1:40.000).

È da tenere presente che tutte le modificazioni riscontrate durante le crisi vacciniche da noi dettagliatamente esposte nell'analisi sono sempre minime ed insignificanti;

d) nella convalescenza il potere batteriolitico saggiato in quattro individui ed in diversa giornata di apiressia ci ha dimostrato che il titolo batteriolitico va spostandosi nei primi giorni di apiressia (5° e 6°) verso una diluizione di 1:5.000, successivamente (18° e 20° giorno di apiressia) si ha caduta di esso.

Considerazioni.

In base ai risultati ottenuti constatiamo che le *modificazioni del potere batteriolitico del siero di sangue dei tifosi durante le crisi vacciniche e parallelamente agli effetti clinici* (disintossicazione dell'infermo, ripresa totale del sensorio, miglioramento notevole delle condizioni generali) sono assai poco apprezzabili, sia nei casi a decorso particolarmente benigno, sia in quelli gravi e gravissimi. Nessuna corrispondenza esiste tra il potere batteriolitico e gli effetti della vaccinoterapia.

Anche nel caso di crisi vaccinica risolutiva, non troviamo alcuna variazione che possa portarci ad attribuire una qualche influenza al potere batteriolitico nel meccanismo della guarigione. Le modificazioni in senso negativo (diminuzione del potere batteriolitico), che si verificano alla defervescenza, cozzano anzi contro il concetto, ancora accreditato da alcuni AA., di una coincidenza tra aumento del potere batteriolitico e processo di guarigione.

Se mettiamo in rapporto i risultati delle nostre ricerche con quelle di Ritossa sulla batteriemia degli ammalati trattati con vaccino, notiamo un netto contrasto tra il comportamento della bacillemia e quello del potere batteriolitico: la prima cessa costantemente con la crisi vaccinica definitiva mentre il potere batteriolitico non subisce alcuna importante modificazione, quando non diminuisce, come d'altra parte aveva sostenuto Caronìa già sin dal 1920. Il che conferma ancora di più l'idea che nessuna influenza è da attribuire al potere batteriolitico nella distruzione ed eliminazione dei germi circolanti. La scomparsa dei bacilli dal sangue circolante in corrispondenza alla crisi risolutiva, non è quindi in rapporto ad un processo batteriolitico,

ma probabilmente ad un perturbamento fisico-chimico umorale che al bacillo del tifo rende impossibile la vita.

Ciò convalida sempre più l'ipotesi del Di Cristina, che considera il processo di guarigione quale un fenomeno di desensibilizzazione, ed è in armonia con le ricerche di uno di noi sulle variazioni delle frazioni proteiche del siero di sangue durante la crisi vaccinica risolutiva.

Conclusioni.

In base ai dati delle ricerche possiamo trarre le seguenti conclusioni:

a) nel decorso del tifo, sia esso grave o no e qualunque sia il giorno di malattia, si ha sempre presenza di potere batteriolitico nel siero di sangue, più o meno apprezzabile;

b) nessuna variazione importante induce la crisi vaccinica sul comportamento di tale potere batteriolitico, compresa quella che coincide con la guarigione definitiva della malattia;

c) non può attribuirsi alcuna importanza al potere batteriolitico nel meccanismo di guarigione della infezione tifoidea determinata per crisi vaccino-terapica.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno indagato sul comportamento del potere batteriolitico del siero di sangue dei tifosi, prima, durante, dopo la reazione vaccinica e nella convalascenza, ed hanno dimostrato come tale potere, sempre presente negli infermi di tifo qualunque sia il giorno e la gravità della malattia, non subisca variazioni notevoli in rapporto alle crisi vaccino-terapiche, neanche a quella risolutiva, che, come si sa, determina per crisi la guarigione della malattia. Concludono negando ogni qualsiasi importanza al comportamento del potere batteriolitico quale fenomeno atto a spiegare il meccanismo di azione della vaccinoterapia.

Roma, li 10 ottobre 1939-XVII.

BIBLIOGRAFIA.

Auricchio L. e Jemma G. La Pediatria, 1921.
Caronia. Atti IX Congresso Ped. Ital. Trieste, sett. 1920.
Corica. La Pediatria, 1917.
Lusena. Lo Sperimentale, 80, 1926; Boll. Ist. Sier Mil., V, 1926, e X, 1931.
Montanari. Boll. Ist. Sier. Mil., 1939.
Recchia. Il Policlinico sez. medica, 1939.
Ritossa. La Pediatria, 1927.
Zironi. Erg. d. Hyg. Bakt. Imm. forsch. 14, 561.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Drettore: Prof. CESARE FRUGONI.

Sul significato diagnostico della prova di Gordon nel linfogranuloma maligno.

Dott. F. MAGRASSI, aiuto e docente.

La prova che Gordon descrisse nel 1932, consistente nella provocazione di una sindrome encefalitica nel coniglio a mezzo dell'inoculazione contemporanea endocerebrale ed endovenosa di sospensione di linfoghiandola granulomatosa, è stata studiata con due intenti diversi: da un lato si ricercò se essa dovesse ritenersi specifica per il linfogranuloma maligno, e quindi dotata di un valore diagnostico equiparabile o superiore a quello dell'esame istologico; dall'altro si sperò che essa potesse aprire la via a una nuova interpretazione dell'eziologia tuttora oscura di questa malattia ritenuta dai più come infettiva.

In questo lavoro affronterò solo il primo dei due problemi su esposti, e cioè quello del valore da attribuirsi alla prova di Gordon nella diagnosi non sempre facile di linfogranuloma maligno, riservandomi di ritornare in un altro lavoro sul secondo di essi (v. Magrassi e Galli: Min. Med. *31*, 1940).

Espongo innanzitutto i dati ricordati dalla letteratura: essi sono raccolti sinteticamente nella Tab. I, ove i risultati sono riferiti ai diversi autori cronologicamente elencati.

Tali risultati dimostrano chiaramente e in modo indiscutibile l'alta positività che la prova di Gordon presenta nel linfogranuloma maligno: su 142 casi studiati, in 109 (= 76,7 %) si trovò una prova di Gordon positiva, in 30 (= 21,1 %) negativa, in 3 dubbia. Ma le discordanze tra i diversi autori incominciano, là dove si tratta della specificità della prova stessa: per alcuni [come Gordon (1,2), Van Royen (3,4), Van der Hoeden e Hulst (7), Davis (10), Goldstein (14), Uhlenhuth e Wurm (15), Sachs e Steffel (20) per non citare che gli AA. che giudicarono in base a una propria ampia statistica sviluppata anche nei controlli] la prova sarebbe assolutamente specifica, non essendo stata mai trovata positiva in casi diversi dal linfogranuloma maligno; altri invece [come Paterni e Maroncelli (9), Manson (12), Barbieri (17, 18, 19)] ritengono di aver ottenuta una prova di Gordon positiva anche in casi-controlli, sicuramente non linfogranulomatosi, i quali sarebbero sufficienti a togliere il valore di specificità alla prova stessa.

Di fronte a tali pareri discordanti, emessi in base a dati di fatto di per sè incontrovertibili, ci si deve chiedere se non possano esistere cause di errore nella tecnica adoperata (scelta del materiale d'inoculazione, moda-

lità di preparazione e d'inoculazione), o nell'interpretazione di positività della prova. Su questo punto, che mi sembra di importanza essenziale, ritornerò più avanti dopo l'esposizione dei miei risultati.

AUTORE	Anno	Casi di linfogranuloma maligno			Casi controllo		
		Prova di Gordon positiva	Prova di Gordon dubbia	Prova di Gordon negativa	Prova di Gordon positiva	Prova di Gordon dubbia	Prova di Gordon negativa
Gordon (1,2)	1932	30	—	5	—	—	67
Van Rooyen (3,4)	1933-1934	15	—	5	—	—	13
Ogilvie e Van Rooyen (5)	1934	1	—	—	—	—	1
Dassen, Fischer e Fustinoni (6)	1934	1	—	—	—	—	—
Van der Hoeden e Hulst (7)	1934	10	3	4	—	—	16
Bortolozzi (8)	1935	3	—	1	—	—	—
Paterni e Maroncelli (9)	1935	2	—	—	3	—	3
Davis (10)	1935	11	—	5	—	—	11
Smith (11)	1935	2	—	—	—	—	2
Manson (12)	1935	—	—	—	3	—	17
Rosenberg e Bloch (13)	1936	3	—	—	—	—	3
Goldstein (14)	1936	7	—	2	—	—	20
Uhlenhuth e Wurm (15)	1936	5	—	—	—	—	11
Turner e Jackson (16)	1937	6	—	4	—	—	—
Barbieri (17, 18, 19)	1937	2	—	3	4	2	10
Sachs e Steffel (20)	1938	5	—	1	—	—	8
Giliberti (21)	1939	2	—	—	—	—	—
TOTALE	—	109	3	30	10	2	172

Tecnica. — Furono sempre usate come materiale d'origine, linfoghiandole prelevate sterilmente, per lo più a mezzo di biopsie; in un solo caso (caso 1°), si praticò la prova, oltre che con materiale linfoghiandolare, anche con sospensione di globuli bianchi ricavati da circa 20 cc. di sangue citratato. La linfoghiandola, dopo il suo prelievo sterile, o veniva subito utilizzata per la preparazione della sospensione, o veniva conservata in ghiacciaia a + 2° in una miscela di glicerina e soluzione fisiologica a parti uguali. Il tessuto linfoghiandolare, previo trattamento in mortaio con sabbia di quarzo sterile, veniva sospeso in brodo a pH 7,2, secondo la tecnica originale di Gordon, nel rapporto di 1:5-1:10; in un solo caso (caso 1°) fu usato invece del brodo il liquido di Tyrode. La sospensione veniva quindi centrifugata (2'-3' a 1000 giri), e il liquido così ottenuto, o veniva subito adoperato per l'inoculazione, o veniva conservato in ghiacciaia a + 2.

La sospensione, ad ogni singola preparazione, veniva controllata nella sua sterilità batteriologica in terreni in aerobiosi e in anaerobiosi. Nelle ta-

belle II e III verrà indicato volta per volta il tempo (in giorni) per il quale o la linfoghiandola o la sospensione già preparata fu conservata in ghiacciaia prima dell'inoculazione.

L'inoculazione nel coniglio veniva eseguita per via endocerebrale; la quantità inoculata era di 0,4-0,5 cc., quantità che per un coniglio di gr. 1500-2000 è per tale via benissimo tollerata. In alcuni casi tipici, con prova di Gordon positiva, fu eseguita parallelamente la sola inoculazione per via endocerebrale, e quella associata endocerebrale-endovenosa come da Gordon è consigliata. Non avendo constatato nei risultati nessuna differenza tra le due forme di inoculazione, ci si attenne di poi alla sola inoculazione endocerebrale, che ha tra gli altri anche il vantaggio di consentire l'inoculazione di più animali anche con scarso materiale linfoghiandolare.

Dagli animali che vennero a morte in pochi giorni con una tipica sindrome encefalitica, si tentò per alcuni il passaggio con sospensione di cervello inoculato per via endocerebrale: mai fu ottenuto nell'animale di passaggio alcun segno morboso.

Risultati.

Verranno riferiti separatamente i risultati ottenuti nei tipici casi di linfogranuloma maligno e quelli ricavati dai casi-controllo, scelti tra malattie con compromissione linfoghiandolare.

In ciascun caso la diagnosi clinica fu controllata dall'esame bioptico della linfoghiandola, e per i casi ad esito mortale dall'esame autoptico.

Casi di linfogranuloma maligno: Essi sono raccolti nella Tabella II. Si tratta di 8 pazienti in cui l'esame clinico e l'esame istologico dimostrarono trattarsi di tipici casi di linfogranuloma maligno: essi furono scelti nella fase il più possibile precoce di malattia, e prima del trattamento Roentgen. In due di essi contrassegnati dal N. 2 e dal N. 4, furono prelevate successivamente due linfoghiandole diverse, senza che tra un prelevamento e l'altro fosse intercorso alcun trattamento terapeutico particolare; nella tabella i risultati ottenuti dalle due diverse linfoghiandole sono tenuti distinti.

Prima di esporre in dettaglio i singoli risultati, credo opportuno di riportare con esattezza come Gordon (1, 2) e Van Rooyen (3, 4), che furono i primi ad occuparsi dell'argomento, descrivono la sindrome morbosa che si rivela nel coniglio dopo il trattamento con materiale linfogranulomatoso: dopo pochi giorni (3-6) dall'inoculazione, si osserva rigidità e paralisi del treno posteriore, atassia, inarcamento della schiena, nistagmo, digrignio di denti, talora incontinenza di urine e di feci. Il richiamo di questa descrizione mi è parso necessario per mettere in evidenza come la cosiddetta sindrome di Gordon, interpretata da lui come espressione di una meningo-encefalite, sia in origine dagli AA. che primi l'hanno descritta, fatta risiedere particolarmente nella sintomatologia che interviene precocemente, nei primi giorni dopo l'inoculazione; dell'esito tardivo dell'inoculazione poco nei lavori originali si parla, dicendosi solo che alla sindrome encefalitica può seguire rapido l'esito mortale, o invece il passaggio a una malattia cronica che può finire nella guarigione o nella morte tardiva dell'animale. Appunto per dare un'idea del momento della comparsa e della progressione nel tempo dei sintomi presentati dall'animale trattato, io ho voluto indicare

nelle tabelle II e III, per ogni animale inoculato, il tempo di comparsa delle singole manifestazioni morbose, le quali anche vengono succintamente descritte; ed ho raggruppato sotto la denominazione di « sintomatologia precoce » tutti i segni morbosi presentati dall'animale entro i primi 10 giorni dall'inoculazione, sotto quella di « sintomatologia tardiva » tutti i sintomi morbosi presentati dopo questo periodo.

Dalla tabella II appare chiaramente come nella grande maggioranza dei casi positivi decorra la sindrome encefalitica; entro i primi 2-4 (raramente 6) giorni dalla inoculazione compare un primo gruppo di sintomi morbosi, a cui particolarmente, anche secondo la mia personale esperienza, è dovuta la fisionomia caratteristica della sindrome meningo-encefalitica descritta da Gordon. L'animale che lasciato a sè può apparire normale, in qualche modo stimolato presenta un irrigidimento spastico degli arti e del dorso, con perdita frequente dell'equilibrio statico, opistotono, talora tremori, nistagmo, raramente contrazioni tonico-cloniche degli arti; tale crisi d'ipertonia spastica, che può essere in qualche modo ravvicinata a quella che nel coniglio si osserva nella prima fase del tetano generalizzato, può intervenire anche senza uno stimolo provocato; essa può essere generalizzata o più particolarmente localizzata al treno anteriore o posteriore, o ai muscoli del collo e del dorso; essa si esaurisce in un tempo variabile da pochi secondi a 1' e più. A questa ipertonia, che si rivela con le crisi spastiche sopra descritte, si accompagna quasi sempre un'atassia più o meno grave: essa si dimostra facilmente osservando l'animale nella deambulazione.

Questo primo gruppo di sintomi può continuarsi direttamente alla distanza di poche ore o di pochi giorni, con paresi o paralisi degli arti, per lo più solo posteriori, ma talora anche anteriori, raramente con incontinenza degli sfinteri; la morte interviene di solito in questi casi precocemente. Solo eccezionalmente compare nei primi giorni (2°-3°) dopo l'inoculazione la sintomatologia paralitica, senza che si siano presentati o si siano potuti cogliere i sintomi dell'ipertonia spastica e dell'atassia: anche questi casi vanno in genere rapidamente a morte. Altre volte i primi sintomi dati dalle crisi spastiche e dall'atassia possono completamente regredire nello spazio di alcuni giorni: in questi casi l'animale riappare normale, e tale rimane o definitivamente o fino a quando compare dopo un numero variabile di giorni (fino a 10-15) paresi e talora paralisi in gran prevalenza a carico del treno posteriore; alla fenomenologia paralitica si accompagna in genere un forte dimagramento e può seguire oppure no l'esito mortale.

Mi sono volutamente diffuso nella descrizione della sindrome morbosa tipica presentata dall'animale trattato con sospensione di tessuto linfogranulomatoso, perchè la conoscenza dettagliata di essa mi sembra essenziale quando la si raffronti, come farò in seguito, con la sintomatologia nervosa presentata da animali inoculati con materiale non proveniente da casi di linfogranuloma maligno.

Ecco riassuntivamente i risultati desunti dallo studio dei diversi casi di linfogranuloma maligno:

1) Delle 10 linfoghiandole granulomatose prese in esame, 7 determinarono nel coniglio la comparsa di un'evidente « sintomatologia precoce »; per alcune di esse (n. 4, 5, 6, 7, 9, 10) tutti gli animali inoculati, sia con sospensioni di fresco preparate da linfoghiandola o appena prelevata, o conservata

Numero progressivo dei casi	Nome del paziente	Diagnosi	PROVA DI			
			Materiale adoperato	Giorni di conservazione		Quantità inoculata
				della linfoghiandola	della sospensione	
1	Orsi M.	Linfogranuloma maligno	sospensione globuli bianchi in Tyrode	—	—	cc. 0,2 cc. 0,1
			sospensione linfogh. in brodo	0	0	cc. 0,3 sospensione 1:10
				25	0	cc. 0,4 sospensione 1:10
2	Marconi F. . .	Linfogranuloma maligno	sospensione linfogh. in brodo	1	9	cc. 0,4 sospensione 1:5
				1	22	cc. 0,4 sospensione 1:5
3	Marconi F. . .	Linfogranuloma maligno (linfogh. prelevata circa 2 mesi dopo la prima)	sospensione linfogh. in brodo	3	3	cc. 0,4 sospensione 1:5
				3	12	cc. 0,4 sospensione 1:5
4	Prosperi P. . .	Linfogranuloma maligno	sospensione linfogh. in brodo	0	0	cc. 0,4 sospensione 1:10
				0	5	cc. 0,4 sospensione 1:10
				0	5	cc. 0,4 sospensione 1:30
				0	5	cc. 0,4 sospensione 1:300
				0	5	cc. 0,4 sospensione 1:3000
				0	5	cc. 0,4 sospensione 1:10
5	Prosperi P. . .	Linfogranuloma maligno	sospensione linfogh. in brodo	0	2	cc. 0,4 sospensione 1:10
				0	8	cc. 0,4 sospensione 1:5

TABELLA II

GORDON

Animale inoculato	ESITO		
	Sintomatologia precoce	Sintomatolcgia tardiva	Morte
coniglio	O	O	—
cavia	O	O	—
coniglio	O	15ª g.: paresi treno posteriore	—
coniglio	O	O	—
coniglio	O	O	—
coniglio	3ª g.: ipertonia ed atassia - aggravamento dei sintomi nei giorni successivi - ritorno alla norma in 15ª-20ª g.	O	..
coniglio	O	O	—
coniglio	O	O	—
coniglio	2ª g.: grave ipertonia ed atassia 3ª g.: paralisi treno post.	O	in 10ª g.
coniglio	2ª g.: grave ipertonia ed atassia 4ª g.: paralisi treno post.; successivamente paralisi treno ant.	O	in 9ª g.
coniglio	4ª g.: lieve ipertonia ed atassia 10ª g.: paresi treno post.	O	in 15ª g.
coniglio	O	O	—
coniglio	O	O	—
coniglio	2ª g.: grave ipertonia ed atassia 5ª g.: paralisi treno post.	O	in 12ª g.
coniglio	O	O	—
coniglio	O	14ª g.: paralisi treno posteriore	in 21ª g.

Numero progressivo dei casi	Nome del paziente	Diagnosi	PROVA DI			
			Materiale adoperato	Giorni di conservazione		Quantità inoculata
				della linfoghiandola	della sospensione	
6	Pochetti S. . .	Linfogranuloma maligno	sospensione linfogh. in brodo	20	2	cc. 0,4 sospensione 1:5
				20	4	cc. 0,4 sospensione 1:5
				20	11	cc. 0,4 sospensione 1:5
				20	29	cc. 0,4 sospensione 1:5
				20	31	cc. 0,4 sospensione 1:5
				45	2	cc. 0,4 sospensione 1:5
				90	0	cc. 0,4 sospensione 1:5
				90	23	cc. 0,4 sospensione 1:5
7	Graziano P. .	Linfogranuloma maligno	sospensione linfogh. in brodo	0	0	cc. 0,4 sospensione 1:5
				42	0	cc. 0,4 sospensione 1:5
8	Giacinto F. . .	Linfogr. maligno (quasi esclusivamente epato-splenico)	sospensione in brodo linfogh. (piccola ascellare)	0	5	cc. 0,4 sospensione 1:5
				0	15	cc. 0,4 sospensione 1:5
9	Francescata M.	Linfogranuloma maligno	sospensione linfogh. in brodo	0	0	cc. 0,4 sospensione 1:5
				0	0	cc. 0,4 sospensione 1:5
				0	15	cc. 0,4 sospensione 1:5
10	Mucci M.	Linfogranuloma maligno	sospensione linfogh. in brodo	0	0	cc. 0,4 sospensione 1:5

Segue: TABELLA II.

GORDON

Animale inoculato	ESITO		
	Sintomatologia precoce	Sintomatologia tardiva	Morte
coniglio	2ª g.: ipertonia ed atassia, che si aggravano nei giorni successivi 4ª g.: paresi treno post.	O	in 18ª g.
coniglio	3ª g.: ipertonia ed atassia 5ª g.: paresi treno post., a cui segue paralisi in 17ª g.	O	in 27ª g.
coniglio	2ª g.: atassia 8ª g.: paresi treno post.	O	in 11ª g.
coniglio	3ª g.: ipertonia e paresi treno posteriore, che si aggravano nei giorni successivi	O	—
coniglio	2ª g.: ipertonia ed atassia 3ª g.: paresi treno ant. e post.	O	in 10ª g.
coniglio	4ª g.: grave ipertonia ed atassia 8ª g.: tetraplegia	O	in 9ª g.
coniglio	2ª g.: gravissima ipertonia ed atassia, che persistono nei giorni successivi	O	—
coniglio	6ª .g: ipertonia	19ª g.: paresi treno postriore	—
coniglio	2ª g.: grave ipertonia ed atassia 4ª g.: paralisi treno post.	O	in 12ª g.
coniglio	2ª g.: grave ipertonia ed atassia	12ª g.: paresi treno post.	in 30ª g.
coniglio	O	15ª g.: paresi treno post., a cui segue paralisi in 25ª g.	—
coniglio	4ª g.: ipertonia ed atassia	22ª g.: paresi treno post.	—
coniglio	2ª g.: gravi disturbi nell'equilibrio - nistagmo - convulsioni 4ª g.: tetraplegia	O	in 5ª g.
coniglio	3ª g.: ipertonia ed atassia grave 8ª g.: incontinenza degli sfinteri	O	in 10ª g.
coniglio	2ª g.: paresi treno ant. 3ª g.: paresi treno post.	O	in 5ª g.
coniglio	2ª g.; ipertonia ed atassia grave	O	in 8ª g.

per un tempo più o meno lungo in ghiacciaia (fino a 90 giorni), sia con sospensioni conservate anche a lungo (fino a 31 giorni) in ghiacciaia, presentarono la sintomatologia encefalitica precoce (atassia, ipertonia spastica, paralisi). Per le altre due linfoghiandole (n. 2 e 8) la sindrome nervosa precoce si presentò solo in uno dei conigli inoculati, e precisamente nell'animale trattato con la sospensione conservata in ghiacciaia per un tempo più lungo: per una (n. 2) il primo dei due animali iniettati fu completamente negativo, per l'altra (n. 8) il primo animale iniettato presentò solo una sindrome paralitica tardiva.

Delle tre linfoghiandole rimaste, per una (n. 3), tutti gli animali trattati rimasero completamente normali; per le altre due (n. 1 e n. 5), solo in uno dei diversi conigli inoculati si ebbero abbastanza tardivamente (in 15° e in 14° giorno) fenomeni paretici o paralitici a carico del treno posteriore.

2) Di particolare interesse sono i risultati ottenuti da due linfoghiandole diverse prelevate successivamente dallo stesso paziente, senza interposizione di trattamento Roentgen (linfoghiandole n. 2 e 3, 4 e 5). Per ambedue questi casi i risultati ottenuti dalle due diverse linfoghiandole, che presentavano un simile quadro istologico, non furono affatto concordi: positivi nell'una e negativi nell'altra, per le linfoghiandole 2 e 3; per le linfoghiandole 4 e 5, nell'una presenza costante di una « sintomatologia precoce » e nell'altra comparsa tardiva di una sintomatologia paralitica solo in uno dei due animali trattati.

3) Per la linfoghiandola n. 4 dimostratasi costantemente attiva, se inoculata in sospensione 1:10, si ricercò anche il titolo di attività della sospensione stessa: si trovò così che già alla diluizione 1:30, se pur si aveva una chiara sintomatologia encefalitica precoce, questa era d'intensità minore a quella provocata dalla sospensione 1:10; nella diluizione 1:300 e 1:3000 la sospensione si dimostrò completamente inattiva.

Come già da Gordon (2) e da Van Rooyen (4) fu osservato, la conservazione prolungata in ghiacciaia della sospensione linfoghiandolare sembrò accentuare la sua attività patogena, nei casi in cui essa era scarsa (v. linfoghiandole 2 e 8); nei casi in cui l'attività encefalitogena si dimostrò molto evidente fin dall'inizio, la conservazione in ghiacciaia sia della linfoghiandola immersa in soluzione glicerinata (fino a 90 giorni) sia della sospensione in brodo già preparata (fino a 31 giorni), non apportò modificazioni nè in più nè in meno alla sua attività patogena.

Casi controllo. — Come già dissi, questi furono scelti tra malati che presentassero una compromissione linfoghiandolare: casi di linfoadenite e di linfogranuloma tubercolare, di linfoadenosi cronica, di reticolo-endoteliosi acuta, di neoplasie linfoghiandolari (endotelioma, reticuloma), di iperplasie linfoghiandolari semplici (di natura non accertata e su base luetica). (Vedere Tabella III).

Delle 12 linfoghiandole prese in esame, tre determinarono nel coniglio una sintomatologia morbosa evidente; per tutte le altre gli animali sopravvissero in perfetto stato di salute.

Delle tre linfoghiandole per dir così positive, due (n. 2 e 4) appartengono a casi di tubercolosi linfoghiandolare. il n. 2 essendo un tipico caso di linfogranuloma tubercolare, il n. 4 una linfoadenite tubercolare con vasta caseosi e presenza di bacilli di Koch; la terza linfoghiandola (n. 1) appar-

tiene ad un caso diagnosticamente molto oscuro (*) trattandosi di una febbre ciclica in soggetto profondamente anemizzato, la cui unica obiettività risiedeva in alcune linfoghiandole della grandezza di una nocciola a sede ascellare: una di tali linfoghiandole, asportate per biopsia, dimostrò una semplice iperplasia dello stroma reticolare, senza nessun segno che permettesse sia pure con riserve la diagnosi istologica di linfogranuloma maligno.

Il dato di fatto che credo opportuno di sottolineare in modo particolare è il seguente: tutti i conigli positivi (3 appartengono al caso n. 1 e 1 ciascuno ai casi n. 2 e n. 4) si ammalarono solo tardivamente (19°, 22°, 35°, 35°, 39° giorno dopo l'inoculazione), presentando unicamente una sintomatologia paretica o paralitica a carico del treno posteriore e più raramente anche di quello anteriore; in tutti mancò invece completamente quella « sintomatologia precoce » che già descrissi come tipica e frequente nei casi di linfogranuloma maligno; anche la morte, intervenuta in due soltanto dei cinque animali ammalati, si ebbe molto tardivamente (in 60° giorno nell'uno e in 43° giorno nell'altro).

A dare la prova che la sindrome nervosa paralitica non fosse intervenuta casualmente nei conigli in esperimento, stanno i risultati ottenuti col

(*) L'interesse di questo caso mi fa ritenere opportuno di riferire su di esso brevemente.

C. D. di a. 36 Anamn. famigliare, fisiologica e patologica remota completamente negative.

Il 6 genn. 1935, in seguito a infortunio automobilistico frattura II costa S. Il 9 febbraio 1935, improvvisa febbre a 39°,5 della durata di circa 48 h., non preceduta da brivido. In seguito episodi febbrili della durata di circa 30-36 h., con temperature elevate (39°-40°); tra di essi interposizione di circa 4-5 giorni di apiressia. Dopo qualche tempo, gli attacchi febbrili furono preceduti da vomito, e accompagnati da insistente singhiozzo. Tale sintomatologia persiste anche al momento dell'ingresso in Clinica, che avviene il 29 febbr. 1936. Il p. che fino all'inizio della malattia era in perfette condizioni di ematosi si è andato progressivamente anemizzando.

E. O. completamente negativo se, si toglie un profondo pallore della cute e delle mucose; si apprezzano solo alcune linfoghiandole della grandezza circa di una nocciola ai due cavi ascellari e una piccola tumefazione extraparietale alla esplorazione rettale (linfoghiandola ingrossata del meso-sigma ?).

Es. ematologico: Hb 30; Gl. r. 1.270.000; V. G. 1,15; G. b. 3800. Res. Glob. Mx 3,8 Mn 4,8. Formula leucocitaria: Gran. Neutr. 55. Gran. bas. 1. Linfociti 44.

Midollo sternale: notevole iperplasia della serie eritroblastica.

Cutireaz. tbcolina: neg. Intradermoreaz. Casoni: neg.

Es. succo gastrico: dopo istamina: Hcl libero 1,83 ‰. Acidità totale 2,19 ‰.

Biopsia linfog. ascellare: v. nel testo. Es. radiologici diversi: tutti negativi.

L'obiettività e la sintomatologia persistono durante la degenza pressapoco invariati fino alla fine del marzo 1936; in seguito, mentre venivano espletati trattamenti Roentgen-terapici e chemioterapici diversi (iniezioni di fosfocrisolo, iniezioni endovenose di Neo) si osservarono: notevole miglioramento dell'ematosi, l'allungarsi dei periodi di apiressia, la diminuzione della febbre, e degli altri sintomi (singhiozzo, vomito) durante l'accesso febbrile. In tali condizioni il p. viene dimesso il 19 giugno 1936, con la diagnosi di « Periodi febbrili ricorrenti con grave anemia consensuale a tipo ipercromico » (Linfogranulomatosi maligna a forma ghiandolare addominale ?) ».

L'ammalato fu rivisto dopo qualche mese in condizioni invariate; solo l'esame radiologico del torace mise in evidenza ai due ili alcune ombre di modica estensione ma a contorno policiclico, interpretate come linfoghiandolari. Tale reperto confermò nel primitivo sospetto diagnostico di una linfogranulomatosi maligna a sintomatologia molto anomala. In seguito il p. fu perduto di vista, rimanendo così la diagnosi sospesa ed incerta.

Numero progressivo dei casi	Nome del paziente	Diagnosi	PROVA DI			
			Materiale adoperato	Giorni di conservazione		Quantità inoculata
				della linfoghiandola	della sospensione	
1	Cilli D.	Febbre ciclica di natura non accertata	sospensione in brodo linfogh. (ascellare)	0	0	cc. 0,4 sospensione 1:5
				0	10	cc. 0,5 sospensione 1:5
				0	19	cc. 0,5 sospensione 1:5
				32	0	cc. 0,5 sospensione 1:10
2	Foffa G. . . .	Linfogranuloma tubercolare	sospensione linfogh. in brodo	0	0	cc. 0,5 sospensione 1:5
3	Venditti P. . .	Reticolo-endoteliosi acuta	sospensione linfogh. in brodo	0	20	cc. 0,5 sospensione 1:10
				0	30	cc. 0,5 sospensione 1:10
4	Santi E. . . .	Linfoadenite tubercolare	sospensione linfogh. in brodo	0	0	cc. 0,5 sospensione 1:10
5	Aressi	Endotelioma latero-cervicale	sospensione linfogh. in brodo	0	0	cc. 0,4 sospensione 1:10
6	Tofoletti P. . .	Linfoadenosi cronica subleucemica		2	0	cc. 0,4 sospensione 1:10
7	Tofoletti P. . .	Linfoadenosi cronica subleucemica	sospensione in brodo linfogh. (8 mesi dopo la prima)	2	8	cc. 0,4 sospensione 1:5
8	Ranaldi L. . .	Reticuloma sistemico linfoghiandolare	sospensione linfogh. in brodo	0	5	cc. 0,4 sospensione 1:5
9	Mantovani L. .	Reticuloma (tonsillo-cervico-mediastinico)	sospensione linfogh. in brodo	0	0	cc. 0,4 sospensione 1:5
				0	0	cc. 0,4 sospensione 1:5
10	Scarsella A. . .	Iperplasia linfogh. in soggetto luetico	sospensione linfogh. in brodo	0	0	cc. 0,4 sospensione 1:5
11	Proietti D. . .	Linfogranuloma tubercolare	sospensione linfogh. in brodo	0	0	cc. 0,4 sospensione 1:5
12	Sini A.	Linfoadenosi cronica subleucemica	sospensione linfogh. in brodo	0	4	cc. 0,4 sospensione 1:5

TABELLA III.

GORDON

Animale inoculato	ESITO		
	Sintomatologia precoce	Sintomatologia tardiva	Morte
coniglio	O	19ª g.: paresi treno posteriore 40ª g.: restitutio ad integrum	—
coniglio	O	O	—
coniglio	O	22ª g.: paresi treno posteriore 40ª g.: restitutio ad integrum	—
coniglio	O	35ª g.: paresi treno posteriore	—
coniglio	O	35ª g.: paresi del treno post., che persiste fino alla morte	in 60ª g
coniglio	O	O	—
coniglio	O	O	—
coniglio	O	39ª g.: paralisi treno posteriore 41ª g.: paresi treno anteriore	in 43ª g.
coniglio	O	O	—
coniglio	O	O	—
coniglio	O	O	—
coniglio	O	O	—
coniglio	O	O	—
coniglio	O	O	—
coniglio	O	O	—
coniglio	O	O	—
coniglio	O	O	—

materiale linfoghiandolare del caso n. 1: di 4 conigli inoculati 3 presentarono la sindrome paralitica, dopo un periodo di incubazione variabile da 19 a 35 giorni. Ciò mi pare sufficiente a dimostrare il rapporto causale della sindrome nervosa osservata col materiale linfoghiandolare iniettato in tali animali.

Considerazioni e conclusioni.

Prima di trarre deduzioni statistiche dai risultati da me ottenuti, è necessario addivenire ad una definizione esatta di cosa si debba intendere per « prova di Gordon positiva ».

Già mi sono dilungato a descrivere quella parte della sintomatologia, che sia stando alla descrizione delle prime pubblicazioni originali, sia attenendomi alle mie osservazioni personali mi sembra assolutamente caratteristica quando si inietti nel coniglio materiale proveniente da casi di linfogranuloma maligno: tale sintomatologia è stata da me denominata « precoce », in quanto essa si presenta sempre nei primi giorni dopo l'inoculazione. Se d'altro lato si scorre tutta la letteratura riferentesi alla prova di Gordon, si riscontra che specie in quei lavori in cui viene descritta più accuratamente caso per caso la sintomatologia presentata dai diversi animali inoculati con linfoghiandole granulomatose, questa perfettamente concorda sia per il tempo di insorgenza che per le sue caratteristiche con quella ch'io ho qui sottolineato.

L'importanza di questo aspetto della sintomatologia encefalitica del coniglio risulta anche più evidente se si confrontano i risultati da me ottenuti iniettando sospensioni di linfoghiandole granulomatose con quelli ch'io ho avuto iniettando con tecnica costante (*) sospensioni linfoghiandolari provenienti da casi-controllo diversi dal linfogranuloma maligno. Infatti la sintomatologia precoce spastica-atassica-paralitica manca completamente, mentre si hanno con una certa frequenza sintomi nervosi dati da paralisi tardivamente insorgenti.

Se si vuol quindi mantenere alla prova di Gordon un'elevata specificità, a me sembra che nel giudicare della sua positività ci si debba attenere strettamente alla « sintomatologia precoce » presentata dal coniglio iniettato col materiale in istudio. Seguendo questo criterio di giudizio, si osserva che la maggior parte dei casi-controllo ritenuti dai diversi AA. che li hanno studiati come Gordon-positivi, rientrano nel gruppo di quelli che nonostante la sindrome paralitica provocata nel coniglio si debbono considerare come Gordon-negativi; tali sono ad es. i casi riferiti come positivi da Barbieri (17, 18, 19) e uno dei tre casi ritenuti positivi da Paterni e Maroncelli (9): questi AA. infatti avrebbero dimostrato una prova di Gordon positiva in animali che cominciarono a presentare i primi segni di malattia per lo più a distanza di 16-30 giorni dall'inoculazione, ma in ogni caso prima del 10° giorno, come Barbieri (10) afferma; ed i segni morbosi in essi descritti sono tutti riferibili ad una sindrome paralitica per lo più localizzata al treno posteriore. Questa sindrome morbosa ad insorgenza tardiva è quella stessa che anch'io ho osservata dopo inoculazione di materiale tratto da linfoghiandole sicura-

(*) Friedmann (22) fa risalire a una differenza nella tecnica di inoculazione il prevalere di una sindrome paralitica flaccida o di una sindrome spastica, secondo lui legate rispettivamente all'inoculazione intrateca o all'inoculazione intracerebrale.

mente non linfogranulomatose; questo stesso quadro morboso fu da me osservato, sia pure in via eccezionale, anche in animali inoculati con linfoghiandola proveniente da casi di granuloma maligno (v. Tab. II, linfoghiandole 1 e 5).

In un mio successivo lavoro avrò occasione di discutere quale sia il significato da attribuirsi, nei riguardi dell'agente che le provoca, a queste due sindromi morbose, la precoce e la tardiva, provocabili nel coniglio con materiale linfoghiandolare: qui mi basta di affermare la necessità di restringere alla comparsa nel coniglio della sindrome nervosa precoce il valore di prova di Gordon positiva se si vuol conservare alla prova stessa quel significato di specificità, e quindi quel valore diagnostico che l'A. che la scoprì volle attribuirle.

***

Sulla base di questo criterio di giudizio, riassumo ora i risultati da me ottenuti nello studio di 22 linfoghiandole, di cui 10 appartengono a pazienti di linfogranuloma maligno e 12 a malati diversi presentanti una compromissione linfoghiandolare.

Dalle 10 linfoghiandole granulomatose, 7 diedero una prova di Gordon positiva, 2 provocarono una sindrome paralitica tardiva, 1 fu completamente negativa.

Delle 12 linfoghiandole-controllo, nessuna diede una prova di Gordon positiva, mentre 3 provocarono una sindrome paralitica tardiva.

Da sottolineare è il fatto che avendo per due volte avuto occasione di studiare linfoghiandole diverse prelevate in tempi successivi dallo stesso paziente di linfogranuloma maligno, in ambedue i casi si constatò un risultato diverso da ciascuna linfoghiandola: negativa la prova di Gordon nell'una, positiva nell'altra.

Questo risultato è interessante, specie se lo si considera sotto il punto di vista della natura dell'agente encefalitogeno nei suoi rapporti eventuali coll'eziologia del linfogranuloma maligno.

Sotto questo stesso punto di vista ha valore la constatazione da me fatta che la sospensione di linfoghiandola, che è attivissima in un rapporto brodo-tessuto di 1:5-1:10, perde rapidamente la sua attività encefalitogena ad una diluizione superiore (diminuzione di attività alla diluizione di 1:30, perdita di attività alla diluizione di 1:300).

Questi due dati di fatto saranno da me ripresi e discussi in un mio lavoro successivo (24).

***

Definita l'interpretazione di positività della prova di Gordon, rimane da discutere un altro punto che può essere importante nel determinare una modificazione del risultato finale: e cioè la scelta del materiale da inoculare. Poichè Gordon aveva fin dall'inizio attribuito un valore eziologico per il linfogranuloma maligno all'agente encefalitogeno da lui descritto, i controlli critici si rivolsero anche e forse sopratutto a questa parte della sua dottrina, ricercando se esistesse la possibilità di ottenere nel coniglio una sindrome analoga a quella descritta da Gordon anche con materiale non linfogranulomatoso. Furono Friedmann e Elkeles (23) i primi, che trovarono nel midollo osseo di uomo normale la presenza di un agente patogeno per

il coniglio confrontabile con quello descritto da Gordon; e la constatazione che le caratteristiche di questo e di quello sono pressochè corrispondenti dà occasione a Friedmann (22, 23) di discutere sulla natura e sui reciproci rapporti dell'agente encefalitogeno da lui messo in evidenza nel midollo osseo e di quello descritto da Gordon. Questi dati valsero a mettere in discussione la specificità dell'agente encefalitogeno di Gordon e la sua natura, specie nei suoi rapporti con l'agente eziologico del linfogranuloma, ma non poterono intaccare la specificità della « prova di Gordon »; lo stesso Van Rooyen (4), che riporta di aver potuto provocare nel coniglio, valendosi di una sospensione di midollo osseo tratto da un caso di leucemia mieloide, una sindrome spastico-paralitica del tutto simile a quella descritta da Gordon, ritiene ugualmente specifica la « prova di Gordon » per il linfogranuloma maligno, in quanto tale prova, che deve essere eseguita con *materiale linfoghiandolare*, risultò negativa anche nel caso sopracitato, come in molti altri casi-controllo.

È in lavori più recenti [Paterni e Maroncelli (9), Barbieri (17, 18, 19)] che si nota la tendenza, a dare alla « prova di Gordon » un'estensione che non le spetta, includendo sotto questo nome anche le inoculazioni fatte con materiale non linfoghiandolare (sospensioni di midollo osseo, di globuli bianchi, ecc.): la provocazione così ottenuta di sindromi encefalitiche nel coniglio può costituire un interessante materiale di studio, se rivolto a porre in discussione la specificità e la natura dell'agente encefalitogeno descritto da Gordon, ma non può servire come documento per affermare, come da questi AA. fu fatto, la mancanza di specificità della « prova di Gordon ». A me sembra perciò necessario che in lavori aventi come scopo di controllare la specificità per il linfogranuloma maligno della prova di Gordon si adoperi soltanto e unicamente materiale tratto da tessuto linfoghiandolare.

***

In conclusione: la « prova di Gordon » si deve ritenere specifica per il linfogranuloma maligno, quando si rispettino queste due condizioni:

1) che l'inoculazione nel coniglio venga praticata soltanto con materiale tratto da tessuto linfoghiandolare;

2) che l'interpretazione di positività della prova venga basata unicamente sulla comparsa nel coniglio di quella sintomatologia nervosa da me raccolta e descritta sotto la denominazione di « sintomatologia precoce ».

Racchiusa entro questi limiti, la prova di Gordon, se positiva, può costituire un valido sussidio diagnostico specie in quei casi in cui anche l'esame istologico della linfoghiandola non permetta una definita conclusione (*).

RIASSUNTO.

L'A., raccolti i dati della letteratura, e descritti i propri risultati sperimentali, desunti dallo studio di 10 linfoghiandole prelevate da casi di linfogranuloma maligno e di 12 linfoghiandole ottenute da casi-controllo, di-

(*) Poichè Paterni e Maroncelli (9) ottennero anche con la sospensione linfoghiandolare tratta da un caso di leucemia mieloide cronica una sindrome nervosa precoce in tutto simile a quella di Gordon, si deve tenere presente questa possibile aspecificità della prova di Gordon in casi di leucemia mieloide cronica, pur essendo tale aspecificità sicuramente del tutto eccezionale (unico caso della letteratura).

scute sulla specificità della prova di Gordon, intesa nel suo significato diagnostico in rapporto al linfogranuloma maligno. L'A. conclude che tale specificità si deve ritenere provata, purchè si rispettino queste due condizioni: 1) che l'inoculazione nel coniglio venga praticata con materiale tratto da tessuto linfoghiandolare; 2) che l'interpretazione di positività della prova venga basata unicamente sulla comparsa nel coniglio di quella sintomatologia nervosa da lui raccolta e descritta sotto la denominazione di « sintomatologia precoce ». Racchiusa entro questi limiti, la prova di Gordon, se positiva, può costituire un valido sussidio diagnostico.

BIBLIOGRAFIA.

1. GORDON M. H. *Rose Research on Lymphadenoma.* London, Scinpkin Marshall 1932.
2. ID. Brit. Med. Journ., I, 641, 1933.
3. VAN ROOYEN C. E. Ibid., I, 644, 1933.
4. VAN ROOYEN C. E. Ibid., I, 519, 1934.
5. OGILVIE R. F. e VAN ROOYEN C. E. Jour. Am. Med. Ass., 1842, 1934.
6. DASSEN R., FISHER A. e FUSTINONI O. Rev. Asoc. Med. Arg., *48*, 1397, 1934.
7. VAN DER HOEDEN J. e HULST L. A. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., *3*, 4305, 1934.
8. BORTOLOZZI M. Diagn. e Tecn. di Lab., *6*, 273, 1935.
9. PATERNI M. e MARONCELLI P. Policlinico, Sez. pratica, *42*, 1987, 1935.
10. DAVIS W. B. Brit. Med. Jour., I, 323, 1935.
11. SMITH E. C. Lancet, *229*, 874, 1935.
12. MANSON M. H. Minnesota Med., *18*, 263, 1935.
13. ROSENBERG D. H. e BLOCH L. Jour. Am. Med. Ass., *106*, 1156, 1936
14. GOLDSTEIN I. D. Am. Jour. Med. Scien., *191*, 775, 1936.
15. UHLENHUTH P. e WURM K. Klin. Wschr., *16*, 1026, 1936.
16. TURNER J. C. e JACKSON F. Jour. Clin. Invest., *16*, 657, 1937.
17. BARBIERI D. La medicina contemporanea, *2*, 4, 1936.
18. BARBIERI D. Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia, *15*, 5, 1937.
19. BARBIERI D. *Haematologica.* Vol. XX, 1939.
20. SACHS H. W. e STEFFEL W. Klin. Wschr., *17*, 1043, 1938.
21. GILIBERTI P. Lo Sperimentale *93*, 514, 1939.
22. FRIEDMANN U. e ELKELES A. Brit. Med. Jour., I, 517, 1934.
23. ID. Ibid., II, 1110, 1933.
24. MAGRASSI F. e GALLI F. Min. med., *31*, 1940 (In corso di stampa).

IV.

ISTITUTO DI RADIOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI CAGLIARI
Direttore inc.: Prof. O. BUSINCO

Osservazioni cliniche e radiologiche di opacità fugaci in sede paraarticolare della spalla (periartrite scapolo-omerale).

Dott. DIDACO COSSU

Ho ritenuto non privo d'interesse riunire la descrizione di quattro casi con identica sintomatologia clinica, occorsi alla mia osservazione nel volgere di pochi mesi.

Trattasi del rilievo di opacità amorfe, paraarticolari, che, insorte con una fenomenologia dolorosa acuta ad una spalla, rapidamente si sono modificate, regredendo e scomparendo completamente in uno ai disturbi, in brevissimo tempo.

Caso I. — Il dott. A. S., di anni 54, medico, due giorni prima di presentarsi all'esame radiologico, mentre dormiva sul fianco destro, fu svegliato improvvisamente da una forte dolenzia alla spalla sinistra. Cambiò posizione ma il dolore non cessò; anzi impedì il sonno per il resto della notte Levatosi, il paziente si accorse che il movimento di rotazione era ostacolato e che quello di elevazione e di spinta in avanti era possibile solo con l'aiuto della mano destra. Anche l'abbandonare l'arto, dopo averlo portato in su od in avanti con l'aiuto dell'altra mano, risvegliava vivo dolore.

Nel sospetto di una mialgia reumatica, il paziente prese durante la giornata qualche cartina di salicilato di sodio e, alla sera, prima di andare a letto, si fece praticare un massaggio sulla regione dolente. Ma. col decubito, i dolori si fecero più vivi, tanto da non permettere il sonno.

Erano trascorse appena una quarantina di ore dall'insorgenza del male, che pure tendeva lievissimamente ad attenuarsi, quando il paziente si presentò all'esame radiologico che metteva in evidenza una lieve opacità (sottile striscia lunga 2 cm. circa), decorrente lungo il profilo della grande tuberosità dell'omero sinistro. Neppure la notte seguente — era la terza — il paziente riuscì a dormire; al quarto giorno, però, la dolenzia, e con essa l'ostacolata funzione dell'arto, andò sensibilmente scemando tanto che, la notte, il paziente potè finalmente prender sonno. Al quinto giorno, poi, fu possibile muovere il braccio con una certa scioltezza e dormire tranquillamente; al sesto giorno il dolore era appena accennato. Al settimo giorno si praticò un secondo radiogramma che rivelò la scomparsa dell'opacità notata nel precedente esame. Da allora non si è avuto la minima molestia alla spalla sinistra. La guarigione è stata, per il paziente, spontanea e non dovuta ai medicamenti.

Caso II. — D. P., di anni 40, casalinga, coniugata, di costituzione robusta tendente al pletorico, accusava da qualche anno dolori vaghi alla spalla destra (specie stando coricata in posizione supina, col braccio sotto la testa, come è sua abitudine) e, spesso, senso di modico intormentimento nello svegliarsi. Quando mi venne indirizzata, il do-

D

Fig. 1.

D

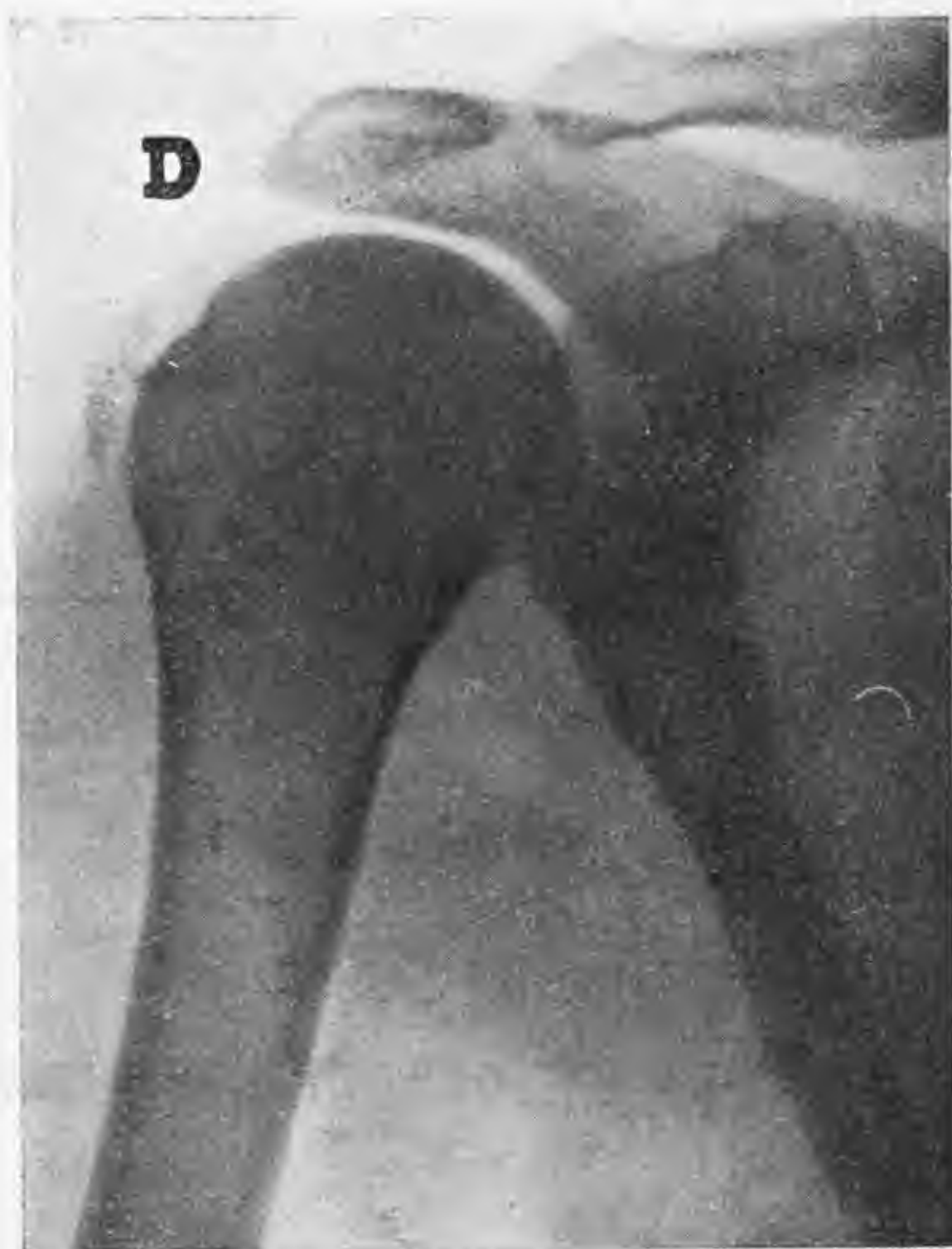



Fig. 2.

lore si era andato accentuando da qualche giorno. All'esame radiologico, in proiezione antero-posteriore ed obliqua, si mise in evidenza una densa opacità semilunare, lunga circa 3 cm. e spessa 3-4 mm circa, più densa in basso, decorrente vicino e lungo il margine della grande tuberosità dell'omero destro (fig. 1). Venne consigliato un trattamento « per os » di Piperazina.

Nel frattempo due sue figliuole ammalarono d'infezione tifoidea e la paziente dovette affaticarsi nell'assistenza.

Qualche giorno dopo l'esame radiologico, quando aveva appena iniziata la cura, il dolore cominciò a diminuire tanto che scomparve in una quindicina di giorni.

Più volte invitata per un nuovo esame radiologico ne fu impedita dalle preoccupazioni della famiglia; il fatto, poi, che si sentiva libera dal dolore la indusse a procrastinare l'esame di controllo, che fu effettuato solo dopo quattro mesi dalla prima indagine. La descritta opacità era ridotta ad una tenue nubecola prossima all'apice della tuberosità (fig. 2).

CASO III. — F. F., di anni 55, impiegato. Invalido di guerra per sclerosi apicale, fu colto, venti anni fa, quando era prigioniero di guerra, da dolori localizzati alla spalla sinistra che impedivano l'elevazione del braccio. Tali disturbi ebbero la durata di otto o dieci giorni. Il paziente ne attribuiva la causa agli sforzi che continuamente era costretto a compiere nel trasporto di pesi di una certa entità e nello spingere con le spalle dei vagoni carichi. Nove anni fa i dolori si ripresentarono con intensità tale da inibirgli il lavoro. Sono ricomparsi quest'anno e, quando il paziente si presentò all'esame radiologico, essi lo molestavano da circa tre giorni, meno intensamente nell'ultimo giorno. L'indagine radiologica mise in evidenza un'opacità affilata alle estremità e larga al centro, lunga 3 cm. e larga 3-4 mm. circa, estesa dall'apice della grande tuberosità al

FIG. 3.

FIG. 4.

limite infero-esterno dell'acromion (fig. 3). Nulla a destra. Non praticò nessuna cura e ciò nonostante i dolori scomparvero in una diecina di giorni. All'indagine radiologica di controllo, praticata a distanza di una cinquantina di giorni, l'opacità era scomparsa (fig. 4).

CASO IV. — S. G., di anni 45, coniugata, casalinga. Gradatamente cominciò ad accusare dolori vaghi alla spalla destra che si accentuarono all'improvviso venti giorni fa, mentre eseguiva un lavoro di cucito. I dolori, da prima localizzati alla regione della spalla, si diffusero a quella posteriore impedendo ogni e qualunque movimento dell'articolazione.

Quando la paziente si presentò al mio esame la regione della spalla destra era fortemente ipotrofica, i movimenti attivi erano aboliti e quelli passivi non tollerati. La palpazione un po' al di sotto della regione acromiale risvegliava dolore specie dorsalmente. Nei giorni precedenti aveva avuto dei lievi rialzi termici.

L'esame radiologico, eseguito in proiezione antero-posteriore ed obliqua, mise in evidenza varie ombre fortemente opache, irregolari, che si proiettavano sulla metà esterna della testa omerale destra (fig. 5). Furono consigliate delle applicazioni calde sulla regione dolente e delle iniezioni di Piperiodina. Il dolore andò pian piano scemando e

qualche limitato movimento potè finalmente essere eseguito: il braccio, tenuto penzoloni, arrivò a reggere e perfino a sollevare dei piccoli pesi mentre i movimenti in alto, in avanti ed indietro riuscivano ancora dolorosi. In seguito, però, anche questi movimenti furono possibili. Un esame radiologico, eseguito a distanza di 40 giorni dal primo, mostrò la scomparsa dei focolai di calcificazione (fig. 6). Il dolore, intanto, cessò ed i movimenti si ristabilirono al completo. Residuò solo una lieve dolenzia, che cessò dopo circa 7-8 mesi col sopraggiungere della stagione calda.

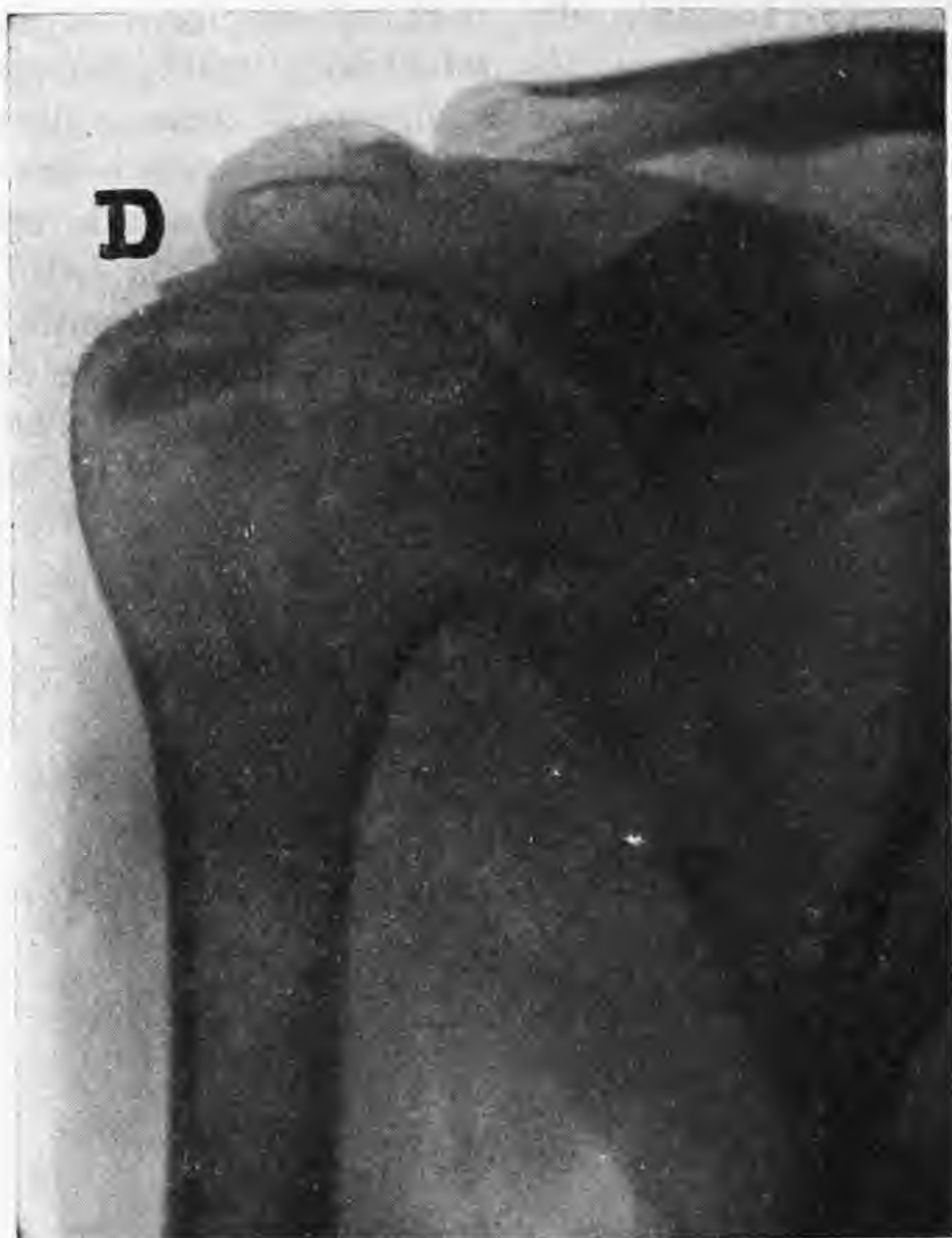



Fig. 5.

Fig. 6.

I dati nosografici riguardanti i nostri pazienti si possono così riassumere: quattro individui, due uomini e due donne, fra i 40 ed i 55 anni, improvvisamente sono colpiti da dolori ad una spalla che si esacerbano nell'eseguire determinati movimenti, specie quello di abduzione, e talvolta anche con la pressione sotto e davanti all'acromion. Tale dolore si accompagna in un caso a deformazione della regione colpita e, radiologicamente, sembra sostenuto da un focolaio di calcificazione allungata o, talvolta, irregolare, a struttura amorfa, di aspetto nuvoloso che si proietta nello spazio compreso fra volta acromiale e testa omerale, oppure su quest'ultima.

L'affezione caratterizzata dalla riassunta sintomatologia ha avuto una patogenesi contrastata. La prima interpretazione l'attribuiva ad una lussazione del tendine del capo lungo del bicipite (G. Cooper, 1694, Bromfield, ecc.), e solo più tardi lo Iarjavay riconosceva in essa una lesione della borsa sierosa sotto-acromiale. La dimostrazione clinica ed anatomo-patologica di questa concezione patogenetica si ebbe dal Duplay (1872) e dal suo allievo Gauthier (1875), i quali chiamarono la lesione *periartrite scapolo-omerale* (m. di Duplay). In seguito, Stieda e Bergmann, Clodmann, Hänisch ed altri misero in evidenza radiologicamente delle calcificazioni, che furono attribuite agli attacchi tendinei perituberositari.

Ricorderò che la lesione è stata oggetto di studio da parte di molti autori, i quali riferirono una casistica più o meno numerosa (Nicolis, Duranti, Baj,

Pollichetti, Donadio, Giordano, ecc.). Fra le casistiche più ricche ricordiamo quella del Fiorentini riguardante 37 osservazioni, quella di Di Prampero con 64, di cui 3 con controllo operatorio, e quella di Sandström che ha descritto 132 casi personali.

Detta affezione, secondo qualche Autore, costituisce una rarità clinica; per altri, invece, è relativamente frequente.

Bisogna, a questo proposito, far noto che, sotto la denominazione di periartrite, sono stati descritti dei casi in cui il reperto radiologico era quello di una frattura e, perfino, di un « osso acromiale secondario » (Köhler). Duranti, poi, ritiene che i casi di calcificazione della borsa sottocromiale per lesione primitiva, forse, non esistono; le osservazioni riferite a questa patogenesi non sarebbero che puri e semplici distacchi o fratture; oppure corrisponderebbero a mancato saldamento del nucleo di ossificazione della grande tuberosità dell'omero, a processi di calcificazione della borsa, secondari a lesioni ossee traumatiche od infiammatorie.

Per quanto riguarda l'eziologia, si ritiene che la causa più frequente dell'affezione sia da ricercarsi in un traumatismo, in un processo reumatico-gottoso od in una infezione propagata da un focolaio vicino; solo eccezionalmente si potrebbe pensare ad una infezione generale. All'insulto traumatico od alla localizzazione infettiva segue subito, nella borsa mucosa e nei tendini muscolari (più frequentemente del sottospinato), il processo di calcificazione costituito da un conglomerato di carbonato e fosfato calcico; l'acido urico è costantemente assente (Meyer, Harbin, Guimbellot).

Goïnard, Blondeau ed Imbert dànno importanza, nel caso da loro studiato, in cui la calcificazione interessava la mucosa sottoacromiale, ad una vecchia gonorrea.

Freund scarta l'ipotesi che la calcificazione della borsa mucosa sia da attribuirsi ad una borsite; ritiene, invece, che si tratti di una calcificazione preesistente e spiega la scomparsa del calcio col fatto che esso trasmigrerebbe nel tessuto osseo in seguito all'istituirsi del processo infiammatorio della borsa mucosa.

Rabinerson è dell'opinione che il deposito di calcio è una conseguenza della malattia della borsa mucosa e non l'inverso.

Leriche e Brenkmann, in una donna che presentava un'ombra a profilo finemente granuloso, all'atto operatorio trovarono una calcificazione bilaterale del connettivo sottodeltoideo a contatto di un focolaio di necrosi ossea dell'omero.

Dufour ritiene che le immagini patologiche in vicinanza della testa omerale sono dovute a distacchi ossei, consecutivi a fratture parcellari, a calcificazione delle borse sierose regionali ovvero ad ossificazioni di legamenti.

La sede della calcificazione per Leriche e Joung è varia (tendini, legamenti, borsa, ecc.); spesso possono associarsi delle lesioni nel tessuto osseo adiacente (necrosi, intensa decalcificazione).

Anche per Mauclaire la sede delle calcificazioni od ossificazioni, da lui ritenute post-traumatiche, è varia: borsa sierosa sottoacromiale e sottodeltoidea, tendini periarticolari, specie del sopraspinoso, capsula fibrosa, legamento conoide, cellulare pariarticolare.

Goldhamer è dello stesso avviso; Wertheimer trovò un deposito di calcio fissato in una specie di capsula fibrosa della regione della spalla; Blass esclude le borse mucose e propende, appoggiandosi alle ricerche istologiche

di Moschwowitz, per i tendini, con predominio dei m. sopraspinoso, infraspinoso, teres.

Haudek ritiene che certi corpi di aspetto nuvoloso provengano da degenerazione grassa dell'elemento componente la capsula, impregnatosi di sali di calcio; tale aspetto non può essere assunto da altri tessuti a struttura compatta che darebbero luogo ad ombre omogenee.

Per Eisler, poi, il deposito di calcio nella borsa sta ad indicare l'esito di un processo patologico e non può considerarsi l'esponente di una lesione acuta in atto.

Quando è colpita la borsa mucosa e la lesione è iniziale, dal lato anatomo-patologico si hanno alterazioni del tessuto connettivo della borsa e di quello circostante. Nei casi avanzati, esse consistono fra l'altro in ispessimenti fibrosi della parete della borsa che aderisce tenacemente al muscolo deltoide. All'esterno la sinoviale appare rossa, lucida, iperemica; internamente presenta blocchetti di sostanza calcarea, friabile, aderente al guscio fibroso e, talvolta, incorporata nelle pareti. Le calcificazioni, oltre che nella borsa e nelle inserzioni muscolari (sopra e sottospinato, bicipite), si possono trovare anche negli interstizi di tessuto connettivo e nella capsula articolare; sono state, ancora, descritte necrosi parziali e rottura dei tendini dei suddetti muscoli (Di Prampero) e processi di ossificazione misti a quelli di calcificazione o da soli (Osland, Coulomb).

Dal lato della sintomatologia la periartrite si presenta sotto varie forme: latente, acuta e cronica.

Nella forma latente i sintomi sono vaghi; in quella acuta sono gli stessi di un traumatismo della spalla, per cui la diagnosi differenziale fra le due lesioni (trauma e periartrite) è di esclusiva spettanza radiologica; quando, beninteso, l'anamnesi denunzia un trauma.

I sintomi della forma cronica consistono in dolore vivo, raramente spontaneo, che insorge con la pressione esercitata al di sotto ed al davanti dell'acromion e sopratutto in determinati movimenti, specie in quelli di abduzione. Tutti i movimenti della spalla sono più o meno limitati.

La regione può essere, inoltre, deformata da fatti di atrofia muscolare da non uso e da contratture dovute ad interessamento di tronchi e di ramificazioni nervose.

La forma cronica va differenziata dall'artrite. Nei casi con raccolta endoarticolare e distensione dei cul di sacco sinoviali, la diagnosi di artrite è facile. Difficile, invece, è la diagnosi differenziale con l'artrite secca. Essa è affidata al corretto rilievo dei sintomi clinici: nella artrite i punti dolorosi sono sulla testa dell'omero; i movimenti articolari, oltre che limitati, riescono dolorosi e la percussione sul gomito risveglia dolore sulla testa dell'omero; infine l'artrite è più frequente della periartrite.

Il reperto radiologico è per lo più decisivo ai fini di una diagnosi esatta; nella periartrite, infatti, viene rilevata la presenza di un'ombra opaca, irregolare, più o meno allungata, di struttura amorfa, di aspetto nuvoloso, sita in corrispondenza dello spazio compreso fra volta acromiale e testa omerale. Esistono, però, dei casi in cui l'interpretazione del quadro radiologico non è del tutto semplice. Le dette opacità per ragioni d'incidenza, pur essendo situate nelle parti molli della regione della spalla, possono proiettarsi sull'ombra della testa omerale dalla quale, però, vengono isolate modifi-

cando la proiezione. Nei casi dubbi, quindi, non va trascurata la radiografia in proiezione obliqua.

Può sorgere il dubbio che l'opacità sia dovuta a distacco di piccoli frammenti ossei; in tal caso verrà osservata la perdita di sostanza ossea nella testa dell'omero, mentre i focolai esponenti della periartrite risponderanno agli accennati caratteri.

La diagnosi differenziale fra m. di Duplay ed una vecchia frattura della grande tuberosità è difficile ed all'uopo Lamy e Pérès (1926) consigliano una proiezione atipica inclinando il tubo a 20° circa.

Harbin dispone il malato col braccio ruotato all'esterno ed il tubo alla base del collo in modo da rivolgere il raggio normale in avanti ed in basso.

Goïnard, Blondeau ed Imbert (1929) utilizzano la stereoradiografia per meglio localizzare la sede delle calcificazioni.

Il compito della localizzazione delle calcificazioni non è sempre facile, essendo vari gli elementi anatomici dai quali possono derivare e potendo ancora essere scambiate con corpi liberi articolari (Meyer).

Calcificazioni colle stesse caratteristiche radio-morfologiche sono state descritte anche nella regione dell'anca (Stegemann, Schwarz, Eisler) e denominate borsite epitrocanterica.

La lesione è stata riscontrata (Eisler) in giocatori di golf ed è stata interpretata come la conseguenza dei caratteristici movimenti rotatori di questo sport che, agendo sul gruppo muscolare della regione trocanterica, favoriscono l'insorgenza di una borsite.

Borak, poi, osservò un caso di depositi calcarei nella capsula articolare prossimale dell'indice, che scomparvero in 4 settimane dopo trattamento radioterapico. In un altro caso trovò concrementi calcarei a livello dell'interfalangea distale del 3° dito della mano destra che sparirono, dal lato volare solamente, in 8 settimane circa dopo identico trattamento.

Pare non esista una stretta relazione fra sindrome clinica e reperto radiologico. Lamy e Pérès hanno persino riscontrato le calcificazioni in ambo i lati, mentre l'arto traumatizzato era stato uno solo, ed hanno, perciò, negato l'influenza del trauma nei riguardi della loro genesi.

Sono stati, ancora, osservati dei focolai indolori di calcificazione (Meyer, Stulz e Brenkmann); i dolori, poi, possono sparire mentre le concrezioni persistono, per cui queste da sole non rappresenterebbero il substrato anatomo-clinico dell'affezione (Stulz e Brenkmann).

Terapia. — Il primo a preconizzare i benefizi delle applicazioni di fisioterapia in quest'affezione fu il Granger. Nei casi leggeri o poco gravi la diatermia (Mauclaire) spesso si rileva efficace. Anche la roentgenterapia è stata consigliata da molti (Pohl, Czepa, Windholz, Blass, Borack, Sgalitzer, Walter, Dufour, Bobio, Chaumet, Sandström, ecc.); è stata, pure, da taluno (Falta e Högler, Czepa) esperimentata con successo la radiumterapia. Altri trattamenti proposti sono la meccanoterapia, i massaggi, l'elettricità, i raggi infrarossi.

La roentgenterapia avrebbe di mira non la scomparsa della calcificazione ma la riduzione dei fenomeni infiammatori acuti (Chaumet). L'intervento chirurgico, praticato da molti (Redner, Stegemann, Mauclaire, Pollichetti, ecc.), è riservato a quelle forme che non beneficiano degli altri mezzi: esso eliminerebbe le recidive (Pollichetti).

Le applicazioni roentgenterapiche vengono eseguite, di solito, su due campi (anteriore e posteriore), raramente anche su un terzo (esterno). La dose somministrata varia a secondo degli Autori. Blass adopera raggi duri in dose di 200-300 r. su ognuno dei due campi; Chaumet somministra su ognuno dei due campi 2000 R. e talvolta ha irradiato, con la stessa dose, un terzo campo; Dufour esegue tre irradiazioni da 1000 R. ciascuno a distanza di 8 giorni, con tensione di 200 Kv., filtrati con mm. 1,5 Al.; Sgalitzer somministra piccole dosi (50 r.), filtrate con mm. 0,50 di Zn. e ripetute tre volte, su tre campi; nei casi inveterati, poi, la dose viene raddoppiata. Nei casi ribelli si consiglia di ripetere il trattamento dopo 45 giorni (Chaumet).

I risultati variano cogli Autori, in genere concordi nel lodare i vantaggi del metodo. Blass ha ottenuto notevole riduzione del dolore e miglioramento funzionale dopo 2-4 settimane dall'irradiazione. La scomparsa delle ombre si è avuta in 2-4 settimane nei casi di Sgalitzer, in 6 settimane in quelli di Dufour, in 2-3-6 mesi in quelli di Chaumet e dopo 6-9 mesi in quelli di Blass.

Ricorderò, in ultimo, che, secondo qualcuno, massimo giovamento seguirebbe al riposo assoluto (Schwarz), e che è stato anche consigliato un trattamento medico ed opoterapico (Jost); Karmel ha osservato la scomparsa di grandi calcificazioni resiedenti nelle borse sotto acromiali in 6 settimane, dopo ripetute iniezioni endoarticolari di siero gelatinoso.

***

La scomparsa spontanea di calcificazioni di parti molli della regione della spalla non è una rarità. Haenisch ha descritto per primo dei casi nei quali dopo una settimana erano comparsi dei depositi di calcio che, in seguito, finirono coll'essere completamente riassorbiti. Lamy e Pérès hanno pure notata la scomparsa spontanea dei vivi dolori in casi di periartrite scapolo-omerale; la scomparsa entro dieci giorni dei depositi di calcio in una borsite calcarea sottodeltoidea è stata constatata da Pohl; Czepa ha osservato una serie di casi nei quali le calcificazioni sono scomparse senza trattamento fisioterapico; Haudek ha visto scomparire calcificazioni capsulari post-traumatiche di singolare volume e di infrequente intensità con ripristino della funzione delle articolazioni lese. Anche Mauclaire, Blass e Schwarz ritengono, in base ad osservazioni personali, che le calcificazioni della periartrite scapolo-omerale possono riassorbirsi spontaneamente.

Anche da noi l'argomento è stato oggetto di studio.

Duranti (1928), che ha avuto occasione di osservare parecchi casi di periartrite, asserisce di aver notato frequentemente la scomparsa spontanea delle ombre opache in tempo più o meno lungo (una volta in circa un mese).

Fiorentini (1934) riporta come noto il fatto che tali calcificazioni possono scomparire, qualche volta, spontaneamente.

Bay (1933) ritiene esservi casi particolarmente benigni che regrediscono rapidamente sia in modo spontaneo, col solo riposo, che con applicazioni fisioterapiche.

Nel 1933 il Vallebona comunicò due casi di formazioni opache paraarticolari ad evoluzione rapidissima, una delle quali nella regione della spalla. Non interpretò i fatti, in attesa di ulteriori osservazioni clinico-radiologiche ed istologiche.

Escluse, però, trattarsi di quelle ossificazioni o calcificazioni che, così di frequente, si ritrovano nelle regioni paraarticolari e che spesso susseguono a traumatismi. L'A. alludeva certamente alla malattia di Pellegrini.

Un'altra osservazione veniva comunicata dal De Lucia: anche in essa, assieme ad una sintomatologia dolorosa che aveva colpito una spalla, erano comparse delle calcificazioni che si erano dileguate in breve tempo. Pure per queste Autore il quadro morboso va differenziato dalle opacità post-traumatiche. Manca la documentazione iconografica.

È merito del Vallebona, dunque, l'aver per primo fermato l'attenzione sulla malattia, documentandola radiograficamente.

⁂

Varie sono le considerazioni che emergono dalla nostra casistica. In primo luogo i nostri malati presentavano tutti dei sintomi, per quanto modesti, di artritismo. La loro età era compresa fra i 40 e i 55 anni; nessuna predilezione per il sesso (due maschi e due femmine); per quanto riguarda la professione: le due donne sono casalinghe e, dei due uomini, uno è medico e l'altro impiegato.

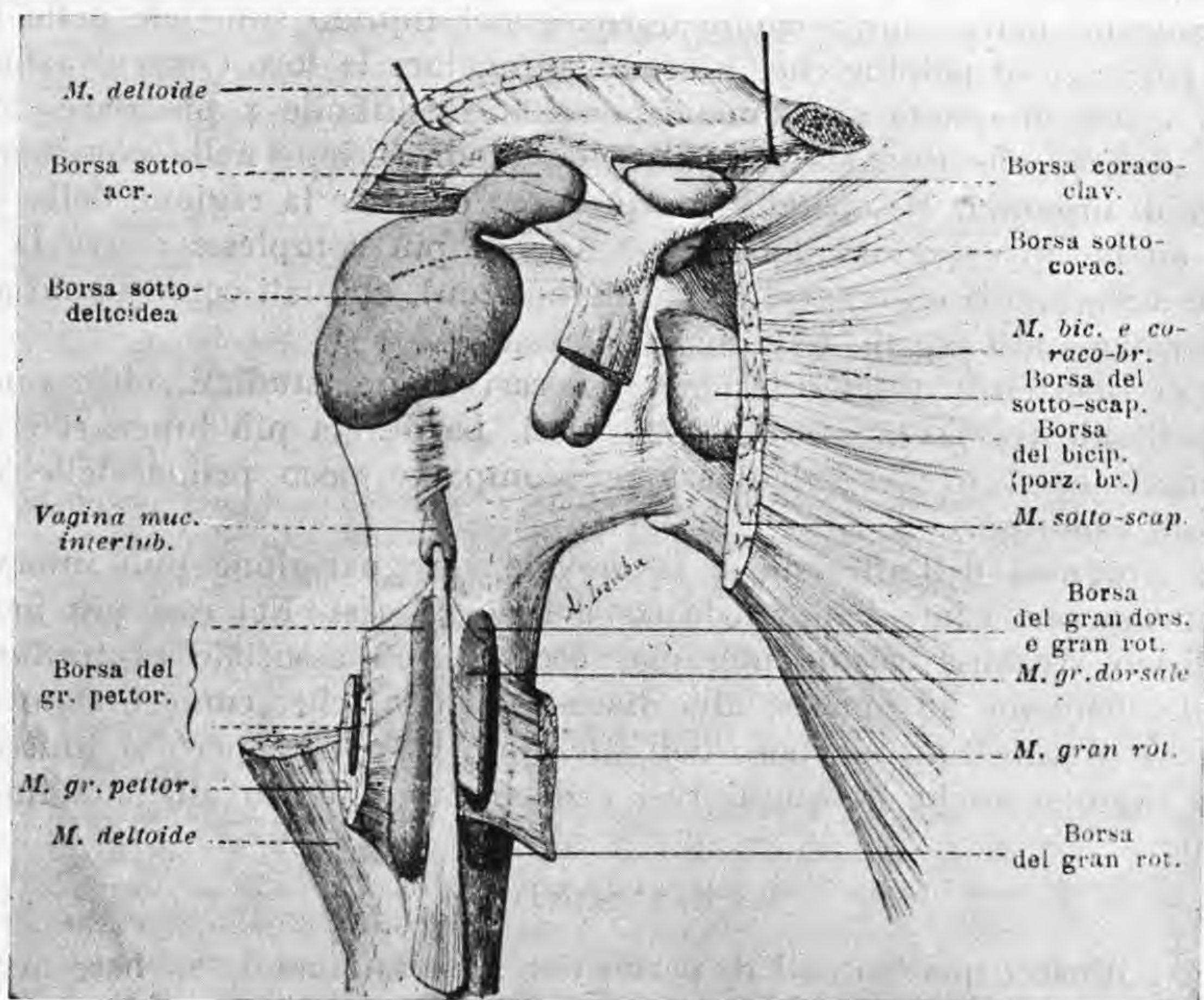



FIG. 7.

In nessuno dei casi si ebbe un traumatismo od un processo infettivo locale a cui poter attribuire l'insorgenza del male.

La sintomatologia, sempre unilaterale, è comparsa indipendentemente dalla stagione: due, un uomo ed una donna (n. 1 e n. 2), furono colpiti nella stagione estiva, un uomo (n. 3) fra l'estate e l'autunno e l'altra donna (n. 4) ad autunno inoltrato.

Nelle nostre osservazioni i sintomi, lievi nel 1° caso, raggiungevano la massima gravità nel 4° caso.

L'opacità interessava sempre la spalla: nei primi tre casi era più probabilmente localizzabile nella borsa sottoacromiale e nel quarto nella borsa sottodeltoidea. Ciò si può desumere dalla figura 7, tratta dal Compendio di Anatomia Umana Normale di G. Valenti e che riproduce la sede e la forma delle borse sierose (fig. 7).

Il decorso della sintomatologia dolorifica può presentare esacerbazioni, soste, recidive, ecc., come si può desumere dalla storia clinica della casistica riportata.

Abbiamo riscontrato, in genere, un parallelismo fra sindrome clinica e reperto radiologico; nel senso che la fine dei dolori ha coinciso con la scomparsa delle calcificazioni. Talvolta l'opacità è così lieve da differenziarsi appena dalle parti molli, come nel caso n. 1.

In mancanza di precedenti indagini radiologiche non possiamo ammettere che le calcificazioni preesistessero all'insorgenza dei dolori; anzi, l'accennato parallelismo fra sindrome clinica e reperto radiologico porterebbe ad escludere tale supposizione.

L'opacità è dovuta certamente ad una deposizione dei sali di calcio i quali entrano nella composizione normale del liquido sinoviale delle borse e che, per ragioni patologiche, possono aumentare la loro concentrazione.

La causa di questa abnorme deposizione è difficile a precisare. Si potrebbe pensare che essa sia sollecitata da modificazioni nella composizione dei liquidi organici. Ma, perchè tale processo colpisce la regione della spalla e non anche altre regioni del corpo? Ancora più complessa riesce la spiegazione della rapida scomparsa delle calcificazioni, abituati come siamo a ritenere permanente l'aspetto radiologico di esse.

Il decorso clinico dell'affezione, nei casi da noi studiati, ebbe una durata oscillante tra pochi giorni e due mesi. La durata più lunga si è avuta nel quarto caso, ove la calcificazione scomparve poco prima delle manifestazioni dolorose.

La prognosi dell'affezione è favorevole: la guarigione può intervenire spontaneamente, come fanno fede tre dei nostri casi. Nei casi più gravi le cure fisiche (calore, roentgenterapia, ecc.) vanno associate al trattamento generale, tendente ad opporsi alla diatesi artritica, che, come è stato detto, costituisce il substrato morboso dell'affezione. In genere però si finisce coll'avere ragione anche di questi casi e di riportare l'arto alla sua funzione normale.

RIASSUNTO.

L'A. illustra quattro casi di periartrite scapolo-omerale su base artritica, in cui tanto i dolori che l'opacità radiografica scomparvero, spontaneamente o con lieve trattamento antiartritico, in breve spazio di tempo. Riassume, inoltre, i dati riguardanti l'eziologia, l'anatomia patologica, il trattamento ed il decorso della lesione esponendo in pari tempo le considerazioni emergenti dalla casistica personale.

BIBLIOGRAFIA.

Altschul. Prager Röntgenkongress, 1934. Riportato in Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen; Band 51, 3, S. 313.

Paj L. *Periartrite scapolo-omerale e borsite calcificata.* Bollettino e memorie della Società Piemontese di Chirurgia; vol. III, n. 11, pag. 640-658.

BEGUIN *Compendio di Patologia Chirurgica;* Vallardi, 1914, pag. 862-864.
BLASS G. *Zur Röntgentherapie der Bursitis calcarea.* Wiener Gesellschaft für Röntgenkunde, Sitzung am 6. Iuni 1934. Fortsch. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 50, S. 200-202.
BOBBIO. Citato da BAJ.
BORAK I. Wiener Gesellschaft für Röntgenkunde; Sitzung am 7. Januar 1930. Fortsch. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 41, S. 789.
ID. Wiener Gesellschaft für Röntgenkunde; Sitzung am. 6. Iuni 1934. Fortsch. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 50, 2, 1934.
CHAUMET G. *Les périarthrites scapulo-humérales.* Journ. de Rad. et d'Électr.; t. XVIII, p. 457-465, 1934.
Id. *Quelques cas de calcifications périarticulaires de l'épaule.* Bulletin Official de la Société Franç. d'Électr. et de Rad.; Janvier 1934. Journ. de Rad. et d'Électr.; t. XVIII, pag. 539, 1934.
COULOMB. Citato da NICOLIS.
CZEPA. Wiener Röntgengesellschaft; Sitzung am 5. November 1929. Fortsch. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 41, 2, S. 294, 1930.
DE LUCIA R. *Sulla regressione delle formazioni opache para-articolari.* XVIII Riunione del Gruppo Ligure-Lombardo-Piemontese e XXIII del Gruppo Tosco-Umbro; La Spezia, aprile 1939. La Rad. Med.; XXVI, f. 6, p. 567-568.
DI PRAMPERO A. *Considerazioni cliniche e radiografiche sulla periartrite scapolo-omerale.* Bollettino e Memorie della Società Emiliano-Romagnola di Chirurgia; vol. V, fasc. I, 1930.
DONADIO. *Sulla borsite sottodeltoidea.* La Riforma Medica; a. L, n. 43, 1934. La Rad. Med.; XXII, 1935, p. 273.
DUFOUR P. *Quelques cas d'ossification des parties molles de l'épaule.* Journ. de Rad. et d'Électr.; t. XVI, pag. 120-122, 1932.
DURANTI. *A proposito della così detta calcificazione della borsa sottoacromiale.* VI Riunione dei Radiologi Toscani; Perugia, marzo 1925. La Rad. Med.; vol. XII, f. 8, p. 574, 1928,
EISLER F. Wiener Röntgengesellschaft; Sitzung am 6. Juni 1934. Fortschr. a. d. G. d. Pöntg.; Bd. 50, 2, 1934.
ID. Prager Röntgenkongress, 1934. Fortsch. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 51, S., 313, 1934.
FIORENTINI A. *Sulla periartrite calcarea scapolo-omerale.* Congresso Italiano di Chirurgia, ottobre 1934. Archivio Italiano di Chirurgia; vol. XXVIII, pag. 894, 1934.
HAUDEK. Wiener Röntgengesellschaft. Sitzung am 5. November 1929. Fortsch. a. d. G. Röntg.; Bd 41, 2, S. 295.
GATTI E PURPURA. *Trattato di Patologia Chirurgica;* Vallardi, Milano, 1937.
GIORDANO G. *Periatrite scapolo-omerale.* XXXI Riunione del Gruppo dei Radiologi Emiliani; Lugo, maggio 1939. La Rad. Med.; XXVI, f. 8, 1939, p. 780-781.
GOÏNARD P., BLONDEAU und IMBERT. *Verkalkung einer serösen Bursa in der Ungebung der Schultergelenks.* Presse Méd.; 1929, 14, pag. 226. Fortschr. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 39, S. 944.
GOLDHAMER K. Wiener für Röntgenkunde; Sitzung am 6. Juni 1934. Fortschr. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 50, 2, 1934, S. 201.
GRANGER F. B. *Verkalte Bursitis unterhalb des Deltoïdens.* Boston Med. and surg. I.; 1927, 197, 5, S. 188. Fortschr. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 36, pag. 1126, 1927.
GUIMBELLOT. *À propos des calcifications périarticulaires de l'épaule.* Bulletin et Mémoïres de la Société Nationale de Chirurgie; n. 22, séance du 29-6-1932, pag. 1018-1019. Journ. de Rad. et d'Électr.; t. XVIII, p. 338, 1933.
HAUDEK. *Wiener Röntgengesellschaft.* Sitzung am 5. November 1929. Fortsch. a. d. G. d. Röntg.; 41,2, S. 294, 1930.
ID. *Wiener Gesellschaft für Röntgenkunde;* Sitzung am 7. Januar 1930. Fortschr. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 41, 5, S. 790, 1930.
HARBIN M. *Kalkablagerung in der Sehne des M. supraspinatus.* Arch. Surg.; 1929, 18, 4, S. 1491. Fortschr. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 40, 5, S. 875-876, 1929.
KARMEL. Wiener für Röntgenkunde; Sitzung am 6. Juni 1934. Fortschr. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 50, 2, S. 202, 1934.
KÖHLER A. *Limiti fra normale ed inizio del patologico in Röntgen-diagnostica.* Traduzione della VI Edizione Tedesca 1931. Milano, Sperling e Kupfer, 1932, pag. 92-93 e 98-99.

JOST. *Les calcifications périarticulaires de l'épaule*. Thèse de Toulose, 1934. Journ. de Rad et. d'Électr.; t. XIX, pag. 670, 1935.

LAMY et PÉRÈS. *Calcification de la bourse séreuse sous-acromiale*. La Presse Médicale; n. 47, 12-6-1926, pag. 739-740. Journ. de Rad. et d'Électr.; t. XI, pag. 74, 1927 ed in Fortschr. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 35, S. 369.

LENARDUZZI. *L'esame radiologico delle parti molli periarticolari*. IV Riunione dei Radiologi delle Tre Venezie. Trieste, 17-8-1929. La Rad. Med.; XVII, 1930, fasc. 3, pag. 335.

LERICHE et BRENKMANN. *Calcification bilaterale du tissu conjonctif sous deltoiden au contact d'un foyer de nécrose osseuse de l'humerus*. Lyon Chirurgical; n. 3, mai-juin 1931, pag. 281-285. Journ. de Rad. et d'Électr.; t. XVI, 1932.

LERICHE et JOUNG A. *Les calcifications sous deltoïdiennes de l'épaule*. Revue d'Orthopédie et de Chirurgie de l'appareil moteur; Juillet-Août 1931. Journ. de Rad. et d'Électr.; t. XVIII, pag. 349, 1934.

MAUCLAIRE. *Calcifications et ossifications périarticulaires de l'épaule*. Revue d'Orthopédie et de Chirurgie de l'appareil moteur; nov.-déc. 1939. Journ. de Rad. et d'Électr.; t. XVII, pag. 518, 1933.

MEYER H. *Die Duplaysche Krankheit*. Fortschr. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 40; S. 536.

ID. *Diagnostische Irrtümer bei Schretnez*. Chirurg.; 1930, 6, S. 241. Fortschr. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 41, S. 823.

MUCHET. *Les calcifications périarticulaires de l'épaule*. La Presse Médicale; 28-4-1934, pag. 691-692. Journ. de Rad. et d'Électr.; t. XVIII, pag. 539, 1934.

NICOLIS F. *Sulla calcificazione della borsa sottoacromiale*. La Rad. Med.; XI, f. 8, 1924.

OSLAND. Citato da NICOLIS. Norsk Magazin. Ottobre 1920.

PELLEGRINI A. *Ossificazioni post-traumatiche paraarticolari*. Archivio Italiano di Chirurgia; vol. LIII (1938), pag. 557.

POHL. *Borsitis calcarea in der B. subdeltoidea*. Wiener Röntgengellschaft; Sitzung am 5. November 1929. Fortschr. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 41, 2, S. 294.

POLLICHETTI. *Contributo all'eziopatogenesi e localizzazione della periartrite calcarea scapolo-omerale. Malattia di Duplay*. Archivio di Ortopedia; Volume XLIX, fasc. 1, 1933.

RABINERSON A. *Zur Röntgendiagnostik und Klinik der Bursitis calcarea am Schultergelenk*. Vést. Chir. (russ); 1929/47, S. 100-103. Fortschr. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 40, S. 875, 1929.

SANDSTRÖM. *Peritendinitis calcarea*. Am. Journ. of Röntg.; 1930. La Rad. Med; Vol. XXV, 1938, fasc. 12, pag. 131-132.

SCHWARZ. Wiener Gesellschaft für Röntgenkunde; Sitzung am 6. Juni 1934. Fortschr. a. d G. d. Röntg.; Bd. 50, 2, S. 201, 1930

SGALITZER M. Wiener Gesellschaft für Röntgenkunde; Sitzung am 6. Juni 1934. Fortschr. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 50, 2, S. 202, 1934.

STEGEMANN. 54. Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie; Berlin, 23-26 Avril 1930. Fortschr. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 42, S. 407.

STULZ E. et BRENKMANN E. *Sur les foyer de calcification dans les périarthrites scapulohumerales*. Revue d'Orthopédie; nov. 1929, pag. 481-489. Journ. de Rad. et d'Électr.; t. XIV, pag. 306, 1930.

TESTUT. *Trattato di Anatomia Umana*. Ed. 1923.

VALLEBONA A. *Su alcune formazioni opache paraarticolari ad evoluzione rapidissima*. Comunicazione al Raduno del Gruppo delle Tre Venezie della S.I.R.M. Gorizia, 25 giugno 1933-XI. La Rad. Med.; XX, 1933, pag. 1439.

WERTHEIMER P. *Un cas de calcification périarticulaire de l'épaule*. Lyon Chirurgical; n. 2, mars-avril 1935, pag. 220-224. Journ. de Rad. et d'Électr.; t. XVIII, pag. 94, 1934.

WINDHOLZ. Wiener Gesellschaft für Röntgenkunde; Sitzung am 6. Juni 1934. Fortschr. a. d. G. d. Röntg.; Bd. 50, 2, 201, 1934.

Roma, 1940 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Volume XLVII Roma, 1° Agosto 1940 - XVIII Num. 8.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

PREZZO D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1940

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 80 —	L. 125	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 125	L. 180
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) .	L. 60 —	L. 70	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 125	L. 180
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 60 —	L. 70	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chir.)	L. 165	L. 220

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L. 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. CESARE FRUGONI.

Su un caso di sepsi lenta da Actinobacterium israeli (Kruse) con localizzazione epatica.

Dott. F. MAGRASSI, aiuto e docente.

La descrizione di questo caso mi è parsa opportuna sia per le singolarità di aspetto e di decorso clinico, sia perchè essa dà occasione ad esporre alcune osservazioni di ordine microbiologico relative al germe isolato.

S. Ettore, di a. 60, elettricista. Nulla nell'anamnesi famigliare. È stato un discreto bevitore, e un modico fumatore. L'anamnesi patologica remota è muta, se si toglie una blenorragia a 19 a. guarita rapidamente. Stette sempre bene fino al 1932, quando improvvisamente insorse una sindrome diarroica che si protrasse pressoché invariata per circa 1 anno: il paziente non presentò mai dolori addominali nè altri disturbi soggettivi; le feci (3-4 scariche al dì) erano liquide, di colore normale, senza muco nè sangue La sindrome diarroica portò a un progressivo deperimento obiettivo e subiettivo, che tuttavia consentì al paziente di continuare a mantenere un'alimentazione normale e a svolgere il proprio lavoro. Improvvisamente, com'era venuta, la sindrome diarroica, dopo un anno circa dal suo inizio, cessò, senza che fossero state praticate cure particolari. A 7-8 giorni dalla fine della diarrea, s'instaurò gradatamente un processo febbrile, che perdurò, salvo le due brevi interruzioni di cui farò cenno, fino al momento dell'ingresso in Clinica, che avvenne per la prima volta il 17 febbraio 1937. La febbre era in genere di tipo continuo-remittente, talora intermittente: quasi sempre alla sera toccava un massimo di 39°,5-40°, raramente accompagnata da senso di freddo, spesso da sudorazione profusa specie notturna, frequentemente da cefalea. Nel complesso però la sindrome febbrile, nonostante la sua imponenza, fu fin dagli inizi ben tollerata dal paziente, tanto da non costringerlo al letto e da permettergli di continuare il suo lavoro sia pure in misura ridotta. Dopo circa un anno dall'inizio della sintomatologia febbrile

fu ricoverato in una Clinica Chirurgica, dove fu sospettato un ascesso epatico: questo all'intervento laparatomico non potè essere messo in evidenza, ma si parlò al paziente dall'operatore di microascessolini. Passato in un reparto medico, fu curato con Stovarsolo: dopo 10 giorni di cura la febbre cessò, e rimase assente per circa 40 g.; il paziente in questo periodo di apiressia si riprese notevolmente nelle sue condizioni generali. Essendosi poi ripresentata la febbre, un altro periodo di cura stovarsolica portò ad altri 15 g. di apiressia, dopo i quali la febbre tornò con le stesse caratteristiche. Persistendo questa sintomatologia febbrile e un lento progressivo deperimento, il p. entra in Clinica nel febbraio 1937, cioè a circa 4 anni dall'inizio della febbre. Il paziente da allora fino al 29 novembre 1938, quando venne a morte, fu seguito in Clinica, con brevi periodi di interruzione. Al momento dell'ingresso l'obiettività si riassumeva nei dati seguenti: modico grado di anemia, pur con discreta conservazione delle condizioni generali; piorrea alveolare e denti in parte mancanti e in parte affetti da estesa carie; cute lievemente pruriginosa; piccole linfoghiandole dure, mobili, alle cavità ascellari e agli inguini; fegato ingrandito fino a raggiungere in basso l'ombelicale trasversa, e in alto la V costa, a margine duro, un po' irregolare, piuttosto sottile, non dolente, e con una superficie su cui non si apprezzavano irregolarità grossolane. Il paziente presentava inoltre febbre elevata, irregolare come durata, quotidiana, intermittente (v. fig. 1); raramente brividi, scarsa sudorazione durante la remissione febbrile.

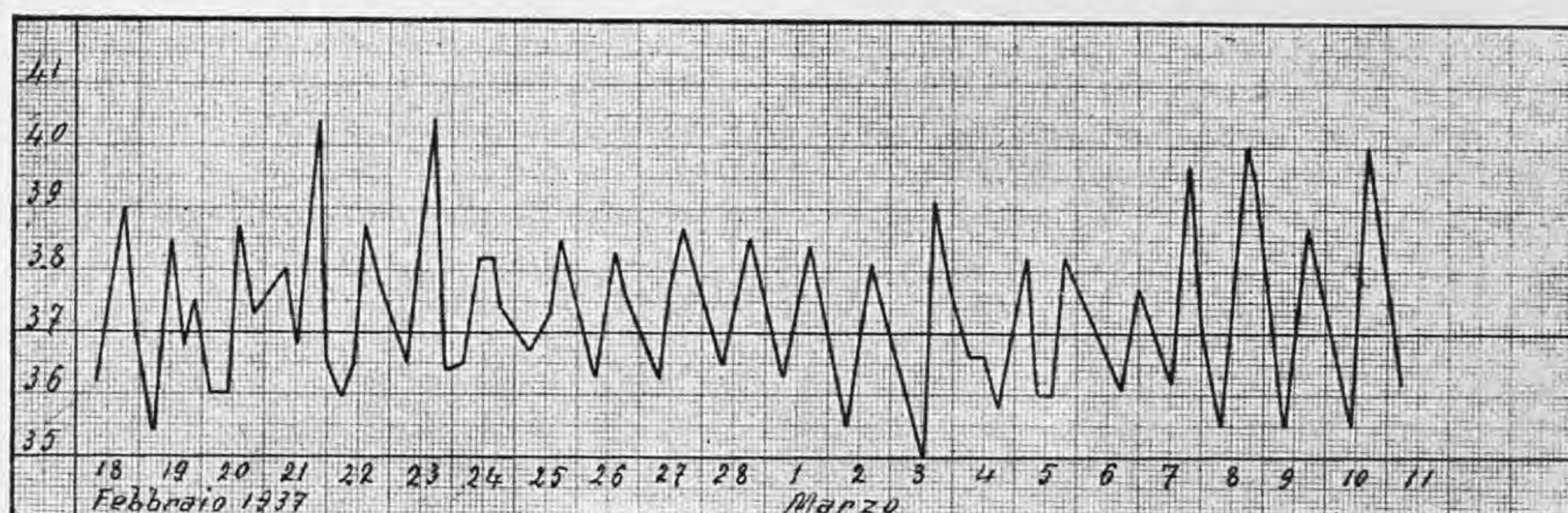



FIG. 1.

Le ricerche davano: Gl. r. 2.500.000; Hb 45; V. G. 1; Gl. b. 13.200 (granulociti, neutrofili 85, monociti 5, linfociti 10), nelle urine presenza di urobilina; l'esame delle feci ripetutamente negativo dal punto di vista parassitologico; cutireazione alla tubercolina leggermente positiva; pressione arteriosa Mx 120 - Mn 75; reazioni sierologiche per tifo, paratifo, maltese e per lues negative; reazione di Takata Ara positiva incompleta; azotemia 0,38 %; bilirubinemia mgr. 0,45 %; ricambio emoglobinico con I. E. =5,5. I diversi esami radiografici per ciò che riguarda i segni mascellari, le arcate dentarie e il torace furono negativi; all'addome misero in evidenza: un'ombra epatica notevolmente ingrandita corrispondente al reperto palpatorio; un'opacizzazione della colecisti, dopo iniezione di tetrajodofenolftaleina, lieve e tardiva senza alterazioni di forma o di posizione; uno spostamento dello stomaco, del duodeno e del colon legato alla massa epatica, ombre da calcoli nella vescica, confermate anche dal reperto cistoscopico. Un primo esame culturale della bile ricavata dal sondaggio duodenale diede una cultura pura di streptococco viridante, mentre gli esami successivi furono completamente negativi.

Delle numerose emoculture praticate, quattro (e precisamente quella del 24 febbraio 1937, del 26 febbraio 1937, del 12 marzo 1937, del 16 aprile 1937) risultarono positive nei terreni in anaerobiosi (brodo-cervello alla Rosenow), che erano stati insemenzati con 4-5 cc. di sangue liquoidato. Il germe isolato si dimostrò appartenente alla categoria degli attinomiceti anaerobi, e precisamente alla specie Actinobacterium israeli (Kruse) (v. avanti). Le reazioni di fissazione del complemento, eseguite col siero del paziente sull'antigene costituito dalla sospensione in soluzione fisiologica dell'attinomicete isolato, risultarono nettamente positive: così pure il siero del malato agglutinava la sospensione del germe fino alla diluizione di 1 : 160, mentre la stessa sospensione non veniva agglutinata da sieri di normali e di altri malati; l'intradermoiniezione di una concentrazione del germe capace di dare nell'individuo normale una discreta infiltrazione ed eritema, non diede nel paziente alcuna reazione cutanea.

Sottolineo alcuni dei caratteri più interessanti del germe isolato:

Morfologia: nelle emoculture originali si presentava sotto forma di sottili lunghi

filamenti miceliali, liberi o intrecciati, alcuni ramificati, positivi al gram; nelle subculture andò via via assumendo la forma batterioide, più o meno corta, con accenno talora a clavatura, sempre gram positiva; mai si dimostrò acido-resistenza.

Caratteri culturali: tutte le subculture praticate sui diversi terreni in aerobiosi (agar glicerinato, agar Sabouraud, patata glicerinata, brodo ascite, brodo glicerinato) risultarono costantemente negative.

La crescita più abbondante si ebbe sempre nel terreno al brodo-cervello di Rosenow, dove a cominciare dalla 36-48ª h dopo la semina si dimostrava intorbidamento omogeneo o lievemente fiocconoso. Crescita discreta dopo 2-3 g. dalla semina si ebbe in brodo-fegato, e nei brodi zuccherati mantenuti in anaerobiosi; in agar fegato in alto strato si ebbe dopo 36-48 h sviluppo di numerose colonie rotondeggianti, a cominciare da circa 2 cm. dalla superficie fino sul fondo della provetta.

Capacità fermentative: in brodi tornasolati e zuccherati (all'1 %) mantenuti in anaerobiosi si ebbe crescita abbondante con acidificazione molto evidente per gli zuccheri glucosio, levulosio, galattosio; crescita discreta con modica acidificazione per la mannite, e con assai scarsa o nulla acidificazione per il maltosio e il lattosio. In nessun caso si ebbe mai in questo terreno produzione di gas. Una caratteristica oltremodo interessante rivelò il germe in prove di fermentazione eseguite invece che nel comune brodo tornasolato in brodo-cervello, in cui erano aggiunti i diversi zuccheri nella proporzione dell'1 %, e in cui l'indicatore era costituito dalla fuscina basica decolorata, secondo la tecnica di preparazione originale del brodo-cervello alla Rosenow. Mentre nel brodo-cervello senza zuccheri il germe, pur crescendo abbondantemente, determinava nessuna o solo scarsissima acidificazione senza produzione di gas, nei brodi-cervello zuccherati diede: crescita abbondante con acidificazione evidente e abbondante produzione di gas per il glucosio e il levulosio; crescita discreta con modica acidificazione e discreta produzione di gas per il galattosio; crescita scarsa o discreta senza acidificazione e senza produzione di gas per il saccarosio, il maltosio e il lattosio. Identici risultati ottenuti anche con un ceppo tipico di Actinobacterium israeli (n. 3225) proveniente dalla collezione del prof. Puntoni (al quale rivolgo il mio ringraziamento).

È evidente da questi risultati che la modalità dell'attacco degli zuccheri da parte del germe, e quindi anche il processo di acidificazione e quello di produzione di gas che ne conseguono, può profondamente variare a seconda del substrato culturale nel quale il germe cresce. Per quello che a me consta, è questa la prima volta che fu dimostrata per la categoria degli attinomiceti la possibilità di produrre gas in seguito alla fermentazione di zuccheri determinati: su questo dato di notevole interesse e sulla sua applicabilità nella diagnosi differenziale, di fronte a germi ritenuti affini agli attinomiceti anaerobi (b. bifido), riferirò in una breve nota a parte (*).

*
* *

Le numerose indagini eseguite riflettono quanto incerto fosse prima che si maturasse il reperto emoculturale, il diagnostico di fronte a questa forma febbrile di così lunga durata, e relativamente bene sopportata nonostante le cospicue elevazioni termiche: l'unico dato obiettivo importante rappresentato dalla notevole epatomegalia, poteva all'inizio ben giustificare la supposizione di un ascesso epatico, e quindi anche l'intervento operativo, che escluse questa diagnosi. Ma sopratutto nel momento in cui il malato giunse alla nostra osservazione, e cioè dopo circa 4 anni dall'inizio della febbre, non poteva essere consentito di pensare a forme setticemiche comuni, a decorso più o meno cronico, e in particolare non alla febbre melitense, oltre che per la negatività sierologica anche per il decorso eccessivamente prolungato e troppo stabilmente febbrile; anche l'ipotesi di una settico-pioemia a partenza da un focolaio non evidente sostenuto da agenti piogeni comuni

(*) MAGRASSI F. *Su una singolare proprietà fermentativa di attinomiceti anaerobi tipo « Wolff-Israel » coltivati in brodo-cervello alla Rosenow*. In corso di stampa su Boll. Ist. Sier. Mil., *19*, 1940.

poteva facilmente essere messa da parte, soprattutto per il criterio della durata del decorso e per la buona tolleranza dimostrata dall'organismo. Due uniche ipotesi diagnostiche potevano in qualche modo legarsi con l'obiettività epatica e con la lunga durata della febbre: quella di un linfogranuloma e quella di una sepsi lenta. La prima ipotesi poteva essere ritenuta poco probabile nonostante che alcuni dati, come il prurito cutaneo, la scarsa positività della cuti-reazione alla tubercolina, l'irregolarità della curva termica, la modica leucocitosi neutrofila potessero in qualche modo appoggiarla: l'assenza di splenomegalia soprattutto contrastava con essa, in quanto anche quando il linfogranuloma di Hodgkin rispetta il sistema linfoghiandolare localizzandosi agli organi addominali, può sì compromettere il fegato dando se pur raramente un'epatomegalia comparabile con quella del nostro paziente, ma in questo caso altrettanto, e in genere anche più, compromette la milza; ed inoltre anche i 4 anni di decorso potevano ritenersi eccessivi, tanto più per un linfogranuloma che non avesse mai subito la terapia Roentgen.

Rimaneva l'ipotesi di una sepsi lenta: la mancanza di un'apprezzabile compromissione endocardica nel nostro malato non ne costituiva un ostacolo, giacchè oggi la formula sepsi lenta = endocardite lenta deve ritenersi superata, per la conoscenza di tipiche sepsi lente, anche con reperto emoculturale positivo per lo streptococcus viridans, senza endocardite. D'altro lato l'obiettività epatica nel caso qui descritto richiamava la possibilità che il focolaio settico d'origine potesse risiedere nel fegato: ci si poteva così avvicinare al concetto diagnostico di quella sindrome designata come « colangite o epatocolangite lenta », già dal 1921 dallo Schottmüller avvicinata come entità nosologica alla endocardite lenta. Questa forma morbosa è in realtà ben lungi dall'essere esattamente definita; tuttavia il criterio clinico del lungo e ben sopportato decorso febbrile per una sepsi che trova il suo focolaio d'origine in un'epatocolangite, rimane ancora il dato fondamentale che ne appoggi l'individualità nosologica, essendo per essa venuto a mancare, come del resto anche per le altre forme di sepsi lenta e in particolare per l'endocardite lenta, quella unità eziologica basata sullo « streptococcus viridans » che Schottmüller aveva creduto di poter ad essa attribuire.

Molti dati nel nostro paziente potevano far propendere verso questa interpretazione diagnostica: l'inizio acuto della febbre, seguito a un lungo periodo di manifestazioni diarroiche, fu frequentemente osservato nei casi definiti come ad origine enterogena; l'andamento irregolare della febbre, coll'interposizione anche di periodi di remissione, appare descritto nel maggior numero di casi; l'aumento di volume del fegato, considerevole nel nostro paziente, si dimostra quasi sempre presente, mentre non sempre fu trovata presente la sintomatologia dolorosa a carico di questo viscere, che pure mancava nel malato descritto; anche la mancanza, almeno per un lungo periodo di tempo, dell'ittero non costituiva una deficienza grave, in quanto sono conosciuti sia pur rari casi [Umber (1), D'Amato (2), Naunyn (3), Carrié (4), Mosco (5)] in cui l'ittero mancava, contrariamente a quanto si osserva con maggiore frequenza; l'assenza di splenomegalia si inquadrava con la costante scarsa compartecipazione della milza al processo morboso preso in considerazione.

I ripetuti esami emoculturali eseguiti prima dell'ingresso in Clinica erano risultati costantemente negativi, e pure negative furono le prime nostre emoculture; ma già in circa una diecina di casi diagnosticati e descritti

come « colangite lenta », l'indagine emoculturale non aveva dato alcun risultato; e d'altro lato nel mio caso poteva essere attribuito qualche significato in senso eziologico al reperto culturale da bile che fu una volta positivo per lo « streptococcus viridans ».

Sopravvenne in seguito il reperto emoculturale positivo per l'« Actinobacterium israeli »; il valore di questo dato risultava comprovato dall'essere stato questo germe ben 4 volte isolato da culture diverse, eseguite nel periodo di circa 2 mesi, e dalle prove sierologiche (reazione di fissazione del complemento, agglutinazione) che dimostravano la presenza di anticorpi specifici nel siero del paziente per il germe isolato dal sangue (*). Si ritenne perciò giustificato di addivenire al concetto diagnostico di una sepsi da « Actinobacterium israeli », probabilmente sostenuta da un focolaio a localizzazione epatica, di cui l'epatomegalia poteva essere l'espressione.

*
* *

Riferisco ora ciò che il decorso aggiunse alla nostra osservazione.

Subito dopo l'accertamento dell'eziologia attinomicotica, fu iniziata verso il 20 marzo 1937 una cura jodica ad alte dosi (septojod per via endovenosa, joduro di potassio per os), che fu prolungata fino al limite di tolleranza del paziente: si notò all'inizio una remissione della febbre, che però dopo 6-7 giorni si ripresentò con gli stessi caratteri di prima, mentre la terapia jodica era ancora in atto. Ai primi di maggio fu tentata una terapia con sulfamidici (Prontosil, Rubiazol): la curva termica si abbassò notevolmente, e per circa 10 giorni si ebbe apiressia; tendendo poi a ripresentarsi una febbricola, fu ancora somministrato il Rubiazol per 8 g., avendosi di nuovo una relativa apiressia, che fu mantenuta con un terzo ciclo di sulfamidici fino verso la fine di luglio 1937. Durante quest'ultimo periodo il p. si era ripreso notevolmente nelle condizioni generali e nel peso. Alla fine di luglio la febbre riprende con i soliti caratteri e continua invariata sia pure con larghe e irregolari oscillazioni, nonostante un rinnovato e ripetuto tentativo terapeutico con sulfamidici. Le condizioni generali subiscono un lento deperimento; nulla si cambia di sostanziale nell'obbiettività. Nel febbraio 1938 un tentativo di vaccino-terapia specifica per via endovenosa (col ceppo di Actinobacterium isolato da emocultura) rimane infruttuoso. Verso i primi di marzo 1938 fu iniziato un trattamento con maretina (1 gr. al dì): dopo pochi giorni il p. entrò in apiressia e tale rimase per circa 1 mese; una successiva somministrazione dello stesso trattamento non modificò la curva termica, che si era nel frattempo ripresentata con i soliti caratteri. Nell'aprile un'altra intensa cura jodica viene effettuata senza alcun miglioramento; il 20 aprile insorge erisipela facciale, a cui segue dopo la guarigione avvenuta in 7-8 giorni un lungo periodo di apiressia, che dura fino alla fine di giugno, con un solo intervallo febbrile tra il 2 e il 7 giugno. Nel frattempo però si erano instaurati i primi segni evidenti di insufficienza epatica: subittero lieve (bilirubinemia mgr. 1,88 %), prurito cutaneo molto più insistente che nel passato; Takata-Ara positiva completa; invece la prova della galattosuria dava una funzione glicoregolatrice normale (eliminazione di gr. 0,536 di galattosio nelle 24 h successive alla somministrazione dello zucchero), e l'indice di Clogne si dimostrava normale (= 5,7); la palpazione della regione ipocondriaca D. dimostrava un ulteriore irregolare ingrandimento del fegato, particolarmente a carico del lobo D, che raggiungeva in basso quasi la cresta iliaca; si era intanto fatto strada un modico versamento trasudativo nell'addome. Ripetute emoculture rimasero in questo periodo negative. Alla fine di giugno fu decisa una laparatomia esploratrice, che mise in evidenza circa l. 1 ½ di trasudato endoaddominale e un fegato duro, finemente granuloso, con

(*) Nota. Le reazioni sierologiche per l'Actinobacterium israeli isolato risultarono intensamente positive (numerosi sieri-controllo furono costantemente negativi) anche nella moglie del paziente, che si ammalò pressoché contemporaneamente al marito, di una complessa forma morbosa, in seguito alla quale, dopo un lungo periodo di osservazione nella nostra Clinica, venne a morte. In un altro lavoro [v. Magrassi e De Muro (6)] verrà riferito estesamente anche su questo caso, oltremodo interessante, oltre che per l'aspetto clinico, e per il singolare reperto anatomico ed istopatologico, anche per l'eventuale rapporto eziologico colla malattia presentata dal coniuge.

presenza in superficie di fini rilevatezze biancastre. Fu eseguita una biopsia del fegato; una parte del fegato servì per l'esame culturale, e un'altra per l'esame istologico. Di quest'ultimo verrà detto più avanti; l'esame batteriologico del fegato dimostrò una cultura pura di Actinobacterium israeli, avente le stesse caratteristiche culturali del germe isolato da emocultura. Non fu possibile eseguire la prova di fissazione del complemento anche sul ceppo di nuovo isolamento, poichè il siero del p. dimostrava ora un elevato potere anticomplementare.

Le condizioni del p., permanendo la febbre, rimasero pressocchè invariate fino al luglio, quando cominciarono a farsi più evidenti i segni dell'insufficienza epatica, accompagnandosi questi a una riduzione nel volume del fegato. Tale peggioramento si fece progressivo, più evidente il subittero, finchè intervenne l'exitus, il 29 settembre 1938 col quadro del coma epatico.

Il reperto autopsico fu il seguente (*): Colorito subitterico diffuso; stato cachettico. Ferite cicatriziali di antica data all'ipocondrio D. e alla regione renale D.

Ecchimosi multiple sottosierose peritoneali viscerali e parietali; non idrope-ascite. Ptosi viscerale addominale.

Sinfisi parziale pericardica superiore-posteriore del cuore; pericardite fibrinosa recente; ipertrofia totale del cuore; endocardite verrucosa valvolare delle semilunari aortiche e del lembo aortico della mitrale sulla superficie atriale; degenerazione albuminosa e imbibizione itterica del miocardio.

Nell'ambito polmonare enfisema, stasi, bronchite catarrale diffusa; focolai confluenti di broncopolmonite ipostatica D.

Splenomegalia linfadenica da stasi cronica.

Atrofia aterosclerotica dei reni con ipertrofia del grasso alla pelvi.

Ipertrofia prostatica.

Gastrite cronica ipertrofica.

Epatite fibrosa interstiziale con stasi biliare; cistifellea e vie biliari extra epatiche indenni.

Colon, tenue contratti con mucosa di aspetto normale.

Nel complesso il reperto autopsico confermò la diagnosi clinica di epatite cronica, e in più mise in evidenza alterazioni pericardiche-endocardiche, che clinicamente erano passate silenti. Lo studio istologico fu condotto sia sul pezzetto di fegato prelevato durante l'intervento operatorio del giugno 1938, sia su altri pezzi prelevati all'autopsia.

Già all'esame bioptico del giugno, fu osservata una iniziale disorganizzazione del parenchima epatico in senso cirrotico: aumento notevole della trama reticolare argentofila, invasiva e sovvertitrice della normale struttura lobulare, ed alterazioni della cellula ghiandolare, in senso atrofico-degenerativo da un lato e ipertrofico-rigenerativo dall'altro. Su questo sfondo che ripete il tipo iniziale dell'alterazione cirrotica del parenchima ghiandolare, affiora anche un altro tipo di lesione: numerosi noduli istiocitari-linfoidi, la maggior parte di tipo miliarico e submiliarico, si osservano localizzati nelle sedi più diverse, cioè sotto la glissoniana (v. fig. 2), nel mezzo delle cellule ghiandolari (v. fig. 3), nei sepimenti connettivali. In tali noduli, che presentano un fine reticolo argentofilo (v. fig. 4), fu ricercata con molta attenzione, a mezzo delle colorazioni adatte, la presenza del micelio attinomicotico: tale ricerca morfologica risultò tuttavia infruttuosa, mentre, come ho già ricordato, riuscirono positive per l'Actinobacterium israeli le culture eseguite da questo stesso materiale.

L'esame istologico del materiale epatico prelevato all'autopsia presentò un quadro, che differiva dal precedente solo per un'accentuazione delle alterazioni di tipo cirrotico già descritte, e per la presenza di estesi processi degenerativi a carattere necrobiotico in zone di parenchima ghiandolare alternate con altre in cui le cellule ghiandolari apparivano d'aspetto normale: anche qui però erano presenti i focolai nodulari linfoidi-istiocitari, a cui ho sopra accennato.

(*) Ringrazio vivamente il prof. G. Sotti, Direttore dell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma, alla cui gentilezza debbo il reperto autopsico.

Nell'insieme, il quadro istologico deponeva per un'epatite interstiziale cronica, ad evoluzione cirrogena, in cui però i focolai nodulari assumevano un'importanza e un significato particolari, quali sedi di un processo reattivo

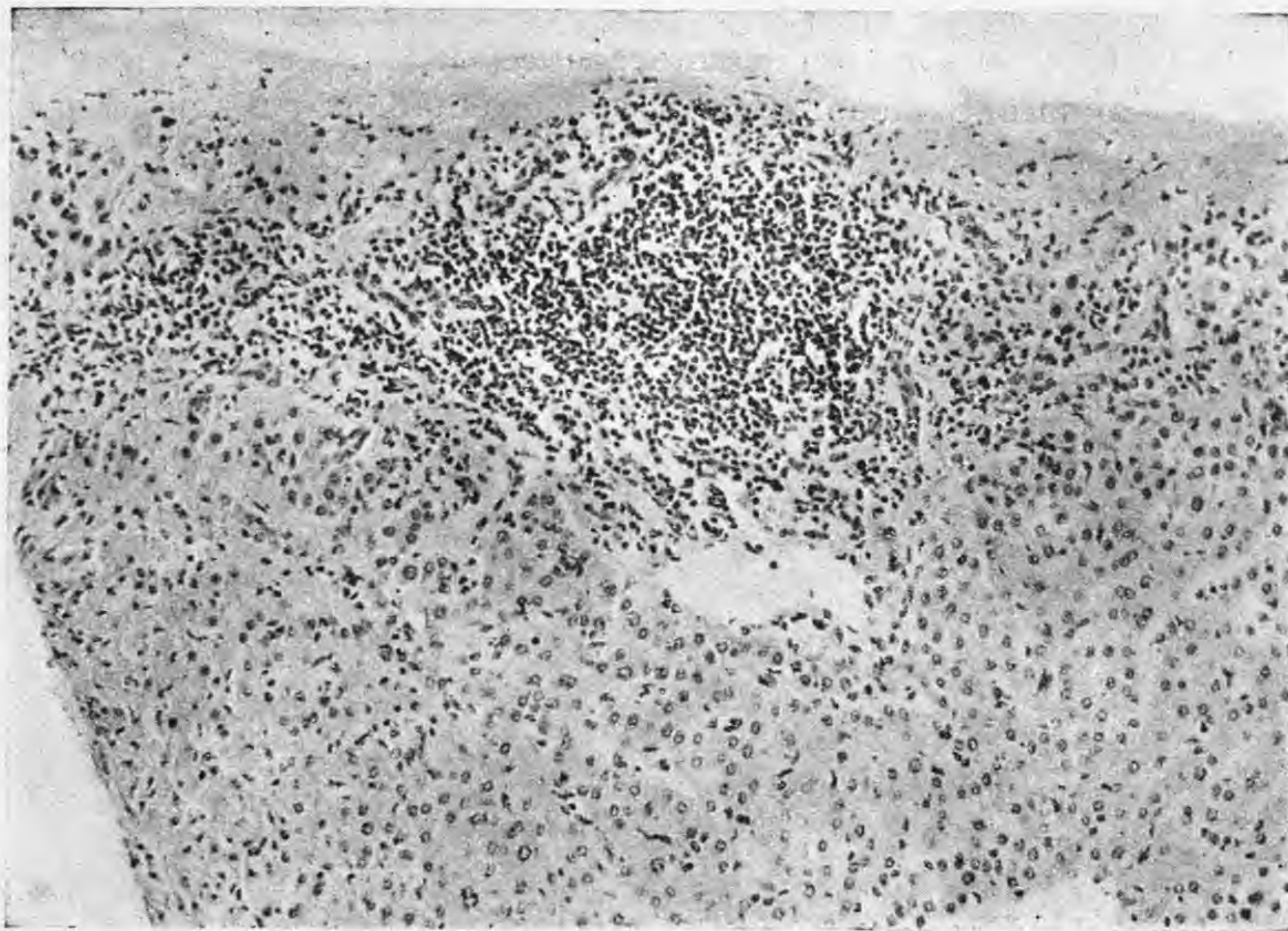



FIG. 2. — Coloraz. Ematos. Eos. Ingrand. 150 X. Nodulo istiocitario-linfoide localizzato sotto la glissoniana epatica.

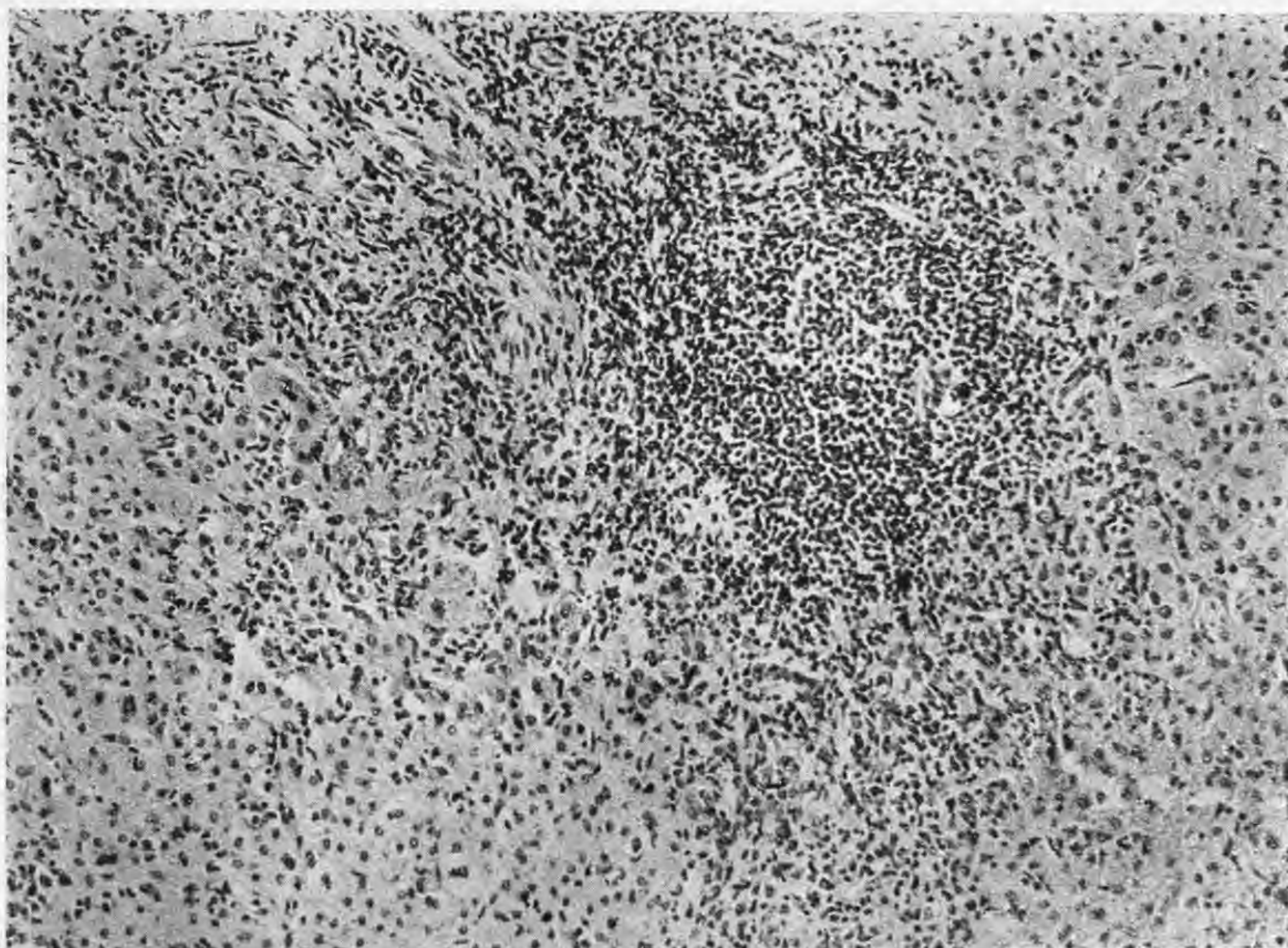



FIG. 3. — Coloraz. Ematos. Eos. Ingrand. 150 X. Nodulo, in tutto simile a quello riprodotto nella fig. 2, ma localizzato in mezzo alle cellule ghiandolari epatiche.

a uno stimolo che si poteva considerare o primitivo od aggiunto: e naturalmente nell'identificazione di tale stimolo doveva esser tenuto in primo piano il germe (Actinobacterium israeli) ottenuto in coltura pura dal tessuto epatico.

*
* *

Ho già ricordato come il concetto diagnostico si fosse precisato, dopo le prime emoculture positive, su una « sepsi da Actinobacterium israeli, con probabile localizzazione epatica ». L'ulteriore evoluzione del quadro morboso e la cultura positiva dal tessuto epatico dello stesso germe isolato dal sangue, convalidarono pienamente questo orientamento diagnostico. Da un punto di vista clinico, non è naturalmente solubile il problema se nel determinismo della cirrosi epatica, che chiuse il ciclo morboso, sia intervenuto un fattore diverso da quello che evidentemente sosteneva l'infezione febbrile: si deve ad ogni modo tener presente a questo proposito che, essendo il paziente un discreto etilista, al fattore etilico può essere anche in questo caso conservata la consueta importanza nella genesi della cirrosi, o per

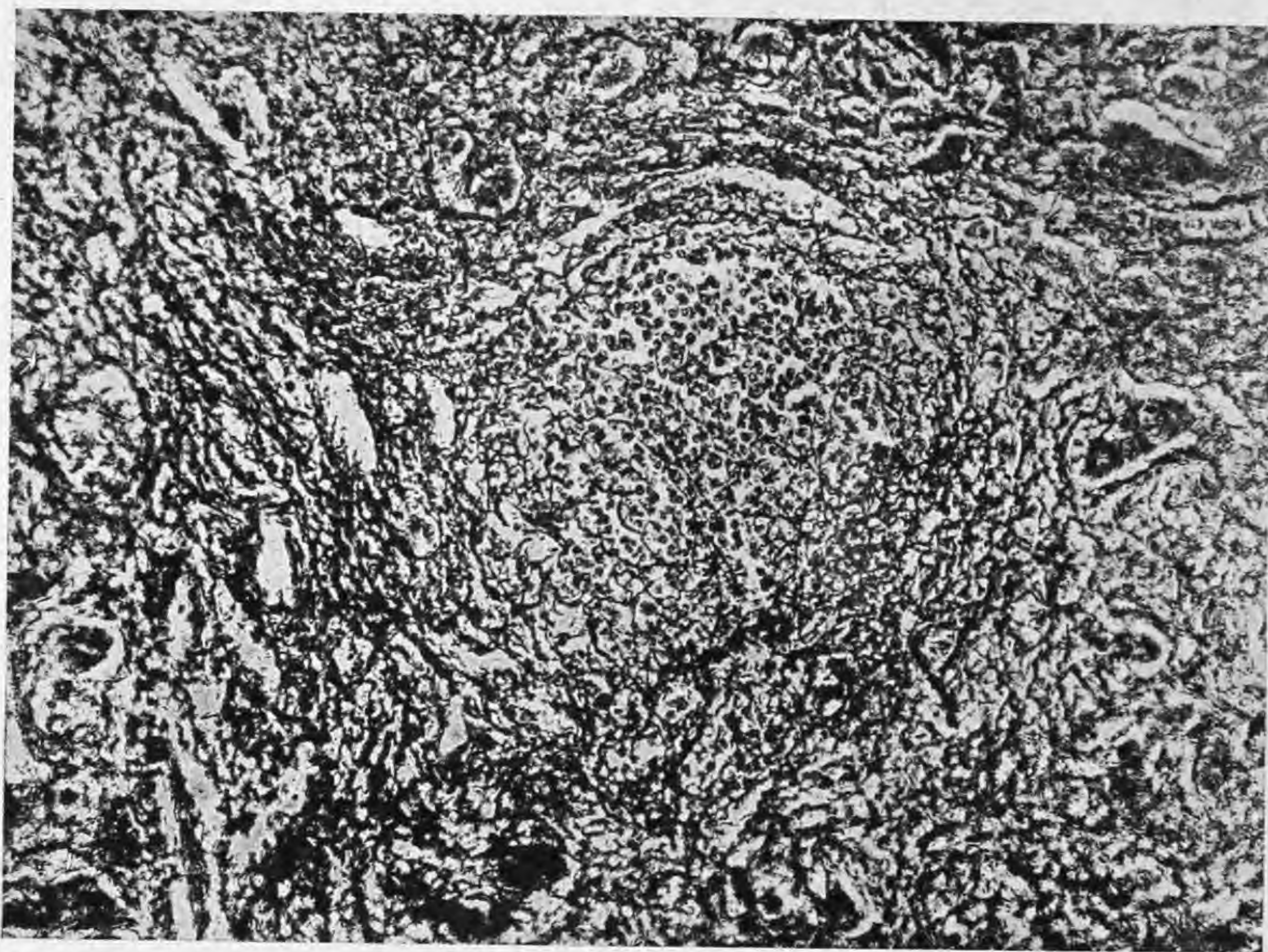



Fig. 4. — Coloraz. Bielschowsky; Ingrand. 150 X. Lo stesso nodulo della fig. 3: il reticolo argentofilo appare in esso finemente rappresentato; esso si continua con le fibre più numerose e grossolane che scompaginano il parenchima ghiandolare profondamente alterandone la normale struttura.

lo meno nell'orientamento cirrogeno di un'epatite eventualmente sostenuta anche da un fattore infettivo. Le stigmate di un tale processo infettivo sono istologicamente rappresentate nel fegato stesso da quelle formazioni nodulari istiocitarie-linfoidi, che furono trovate in esso abbondantemente presenti; ed è indubbia, per il reperto culturale di cui già ho parlato, la localizzazione epatica del germe, in un periodo in cui dal circolo non si dimostrò più coltivabile.

Rimane ora da discutere come questo caso si possa inquadrare nella casistica delle infezioni attinomicotiche; e mi pare che meritino soprattutto di essere sottolineati quei dati che si discostano, sia dal punto di vista clinico che anatomo-patologico, dalle comuni osservazioni in questo campo. Innanzitutto colpisce la durata del decorso febbrile: 5 anni e mezzo di febbre intermittente quotidiana, in genere alquanto elevata, durante i quali si ebbero alcune pause più o meno prolungate (da pochi giorni a due mesi) di apires-

sia, che sembrarono talora in rapporto a trattamenti terapeutici diversi, talora invece spontanee; di fronte a questo lungo decorso febbrile è da porsi la relativa buona sopportazione della malattia da parte del paziente, e la discreta conservazione delle sue condizioni generali fino ad un periodo molto inoltrato di malattia. Ora è noto per le infezioni attinomicotiche, specie per quelle da attinomiceti anaerobi, un tipo di febbre molto simile a quella del nostro paziente, elevata remittente o intermittente ad andamento ondulante, a riprese successive distanziate talora da periodi anche lunghi di apiressia [v. Petzetakis (7)]; ma la durata del decorso febbrile si svolge di regola in un tempo notevolmente inferiore a quello del caso qui descritto.

Inoltre nei casi altamente febbrili lo scadimento delle condizioni generali è sempre rapido; e tale scadimento è in genere legato ad una o a più localizzazioni del germe, che portano alla formazione di quelle lesioni nodulari ed ascessuali, che nelle attinomicosi sono comunemente considerate tipiche. Solo Petzetakis (7) sottolinea, in un suo recente studio clinico sulle infezioni da attinomiceti anaerobi, che secondo la sua osservazione nei reperti anatomo-patologici sia umani che sperimentali (nelle scimmie) tali lesioni nodulari od ascessuali possono venire a mancare: questo dato è confermato dal caso da me descritto, in cui il reperto anatomopatologico non dimostrò alcuna lesione che potesse sicuramente essere ricondotta come tipica ad un'infezione attinomicotica, giacchè tale, almeno da un punto di vista macroscopico, non potevano certo considerarsi nè l'epatite cronica di tipo cirrotico, nè l'endocardite verrucosa clinicamente passata inosservata, riscontrata all'autopsia.

La mancanza di localizzazioni ad evoluzione colliquativa piogena, tendente alla formazione di noduli ascessuali, mi pare attribuisca a queste forme di infezione attinomicotica una fisionomia clinica ben distinta da quelle di più comune osservazione in cui caratteristica è proprio la formazione ascessuale unica o multipla, quando l'infezione arriva a una generalizzazione pioemica [Poncet e Bérard (8), Bloomfield e Stanhope (9), Plaut (10), Bolognesi e Chiurco (11), Speroni e Llambias (12), Piaggio-Blanco e Garcia-Capurro (13), Joannidès (14), Staichitra e Jonnesco (15), Spangenberg, Gattini e Zunino (16), Negroni e Bonfiglioli (17), Petzetakis (7), Morelli e Mackinnon (18)]: ed è perciò che la denominazione di «sepsi lenta» m'è parsa qui appropriata, in quanto appunto le caratteristiche essenziali di questa, rappresentate dal lungo decorso, dalla relativa buona tolleranza da parte dell'ammalato, e soprattutto dalla incapacità da parte dei tessuti dell'organismo di reagire attivamente alla localizzazione del germe circolante con formazioni ascessuali, anche se il germe possiede di per sè azione piogena, sono perfettamente rispettate; anche l'alto contenuto in anticorpi del sangue e la mancanza di reattività cutanea per il germe circolante, caratteristici della sepsi lenta [v. Magrassi (19)], furono trovati presenti in questo mio caso. E poichè la fisionomia nosologica della «sepsi lenta» non può appoggiare, come ho già precedentemente accennato, sulla specificità dell'agente eziologico, anche se tipico per essa sia considerato lo streptococco viridante, l'estensione che qui ad essa ho voluto dare mi sembra sufficientemente giustificata. Quanto nel determinismo di quel particolare quadro morboso che viene definito come «sepsi lenta», di cui l'endocardite lenta è solo un caso particolare (*), sia da attribuirsi ai diversi agenti batterici in esso descritti, e quanto al-

(*) È stato da me recentemente studiato e sarà descritto in altro lavoro il caso di una endocardite lenta, clinicamente tipica, sostenuta da uno stafilococco aureo, che rivelò caratteristiche biologiche di grande interesse, che saranno da me altrove descritte e commentate. (V. Magrassi F. Atti Acc. Med. di Roma, marzo 1940).

la modalità di reazione dell'organismo in funzione di determinate condizioni immunitarie [v. Magrassi (19)], o ad altri fattori meno conosciuti, non è certo ancora stato precisato nè chiarito. Qui mi basta ricordare come molteplici possono essere nei diversi casi i tipi batterici, che si possono isolare dal sangue o da altre sedi durante il corso della malattia (e il caso da me qui descritto e quello ricordato nella nota vorrebbero essere un contributo alla dimostrazione di una tale molteplicità); ed inoltre come non poche sono le sepsi a lento decorso in cui negative risultano tutte le ricerche batteriologiche intese a dimostrarne l'agente eziologico. Un buon numero di casi, rientranti in questo secondo guppo, furono da me raccolti e studiati: essi in altro lavoro mi daranno l'occasione di ritornare su questo problema ancora così oscuro, al quale l'indagine batteriologica non ha saputo finora apportare una soluzione chiarificatrice.

Inquadrato così il caso qui descritto tra le « sepsi lente », e ritenuta sufficientemente documentata l'affermazione che la localizzazione epatica rappresentasse nell'infezione il principale focolaio di deposito del germe, rimangono da sottolineare due dati non privi di interesse:

1) l'esistenza di una insistente e prolungata sindrome diarroica, che ha preceduto nel mio caso l'inizio dell'infezione febbrile, concorda con la frequenza con cui una sintomatologia intestinale precede od accompagna le infezioni da attinomiceti anaerobi; a questo proposito non è fuori di luogo ricordare che, secondo l'opinione di autorevoli ricercatori [Puntoni (20)], gli attinomiceti anaerobi sarebbero molto vicini nelle loro caratteristiche biologiche e culturali ad uno dei più importanti fattori della flora intestinale anaerobia, e cioè al b. bifido. Si può perciò pensare anche a una diretta derivazione dei primi da questo, attraverso una patologica condizione di permeabilità della parete intestinale, che ne permette il passaggio in circolo, e quindi l'abnorme localizzazione con consecutiva modificazione nelle attitudini patogene del germe.

2) la frequente inefficacia, in queste infezioni da attinomiceti anaerobi, della terapia jodica, molto attiva invece negli altri tipi di infezioni attinomicotiche, risulta provato dai reperti consegnati dalla letteratura [Stoichitra e Jonnesco (15), Spangenberg, Gattini e Zunino (16), Petzetakis (7)], e confermata dalla mia osservazione anche nel caso qui descritto.

RIASSUNTO

Nel caso descritto, l'A. documenta l'infezione da Actinobacterium israeli attraverso le ripetute emoculture e la cultura dal tessuto epatico (prelevato con biopsia) positive per questo germe, oltre che attraverso opportune reazioni sierologiche. Sottolinea il singolare ed abnorme decorso clinico, protrattosi per 5 anni e mezzo con febbri elevate, interrotto solo da pochi e relativamente brevi periodi di remissione: caratteristiche la relativa buona sopportazione per lungo tempo della sintomatologia febbrile, la mancanza di localizzazioni ascessuali nonostante la batteriemia ripetutamente accertata, la localizzazione epatica come unico probabile focolaio di rifornimento del germe. Sulla scorta anche del reperto autopsico e dello studio istologico particolarmente del fegato, che apparve fin dagli inizi l'organo più direttamente compromesso, viene discussa la sistemazione nosologica di tale prolungata infezione febbrile, mettendone in evidenza le differenze con le forme più comunemente osservate di infezioni da attinomiceti anaerobi, e viene ritenuta per essa giustificata la denominazione di « sepsi lenta ».

BIBLIOGRAFIA.

1. Umber. Klin. Wschr., *13*, 573, 1923.
2. D'Amato L. Relaz. XVIII Congresso Soc. Ital. Med. Int., 1932.
3. Naunyn. Dtsch. Med. Wschr., *44*, 2017, 1911.
4. Carrié P. A. *Les syndromes ictériques*. G. Doin Ed., Paris, 1930.
5. Mosco D. Min. Med., *29*, II, 157, 1938.
6. Magrassi F. e De Muro P. In corso di stampa.
7. Petzetakis M. Presse Méd., *102*, 1870, 1938.
8. Poncet A. et Bérard L. *Traité clinique de l'actinomycose humaine*, Masson, Paris, 1898.
9. Bloomfield A. a. Stanhope B. J. Johns Hopkins Hosp. Bull., *36*, 230, 1915.
10. Plaut R. Zbl. Bakt. 10, 84, 440, 1920.
11. Bolognesi G. e Chiurco G. A. *Le micosi chirurgiche*. Libreria Ed. Senese 1927.
12. Speroni D. y Llambias J. Boll. Inst. Clin. Quirurg. Univ., Buenos Ayres, *5*, 357, 1930.
13. Piaggio-Blanco R. A., Piaggio-Blanco R. O., Garcia-Capurro F. Rev. de Tuberculosis del Uruguay, *6*, 186, 1937.
14. Joannidès G. S. Ann. Inst. Past., *58*, 592, 1937.
15. Stoichitra N. N. et Jonnesco D. Arch. Méd. chir. de l'appar. respir., *12*, 56, 1937.
16. Spangenberg J. I., Gattini H. y Zunino E. La Prensa Méd. Arg. *24*, 793,1937.
17. Negroni P. y Bonfiglioli H. Fol. Biol., Buenos Ayres, *79*, 80, 81, 82, 351, 1937-1938.
19. Magrassi F. Boll. Ist. Sier. Mil., fasc. IX, 1934.
20. Puntoni V. Ann. Ig., *47*, 157, 1937.

II.

Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica
della R. Università di Roma
Direttore: Prof. Cesare Frugoni.

Sulla patogenesi delle poliglobulie: poliglobulie neuro-ipofisarie e funzionalità gastrica.

Nota I. - Il problema.

Dott. U. Serafini, assistente volontario.

Mentre lo studio dei tessuti emopoietici specifici, e particolarmente del midollo osseo, ha permesso di chiarire molti dei problemi che si riferiscono agli elementi morfologici del sangue e alla loro evoluzione, non perfettamente noto è il meccanismo della regolazione dell'ematopoiesi in genere e dell'eritropoiesi in particolare: la sua conoscenza è tuttavia di estrema importanza dottrinale.

In questa prima nota esaminerò estesamente il problema, alla luce delle più recenti acquisizioni sui rapporti delle poliglobulie col sistema neuro-ipofisario da un lato e con la secrezione gastrica dall'altro; in una seconda nota descriverò un caso di diabete insipido con poliglobulia e lieve ipersecrezione gastrica che confermerebbe l'esistenza e la possibile interdipendenza di tali rapporti.

Tra le varie ipotesi avanzate per interpretare il complesso problema della regolazione dell'ematopoiesi in generale e dell'eritropoiesi in particolare discuterò le due seguenti che in base a recenti ricerche mi paiono attendibili e che si riferiscono direttamente alla interpretazione clinica del caso che descriverò.

Esse sono:

1° L'ipotesi neuro-ipofisaria.

2° L'ipotesi neuro-gastrica.

Vedremo nel corso di questa nota che sulla base di solidi fondamenti sperimentali e clinici la seconda ipotesi appare bene documentata.

1. Ipotesi neuro-ipofisaria

A) Dati clinici. Questa ipotesi deriva soprattutto dall'osservazione di casi abbastanza numerosi che inducevano a pensare che esistesse una regolazione neuro-ormonale e particolarmente diencefalo-ipofisaria dell'ematopoiesi.

Infatti numerose sono le osservazioni che dimostrano alterazioni ematiche *nelle malattie mentali*, come risulta dalla monografia di Jedlowski (1); policitemia è stata messa in evidenza recentemente da Ferraro e Sherwood (2) in varie condizioni neuropsichiatriche.

Dati di maggiore interesse offre lo studio delle alterazioni ematiche *nelle malattie del sistema extrapiramidale.*

Casi di encefalite accompagnati da poliglobulia furono descritti molti anni or sono da v. Economo (3), Schulhoff e Matthes (4), Ceconi (5), Ronchetti (6), Germanowitsch (7), Model e Wolf (8), Halir (9), Stanley (10), Gasbarrini (11) e altri autori.

Urra (12), Baena (13), Salus (14), e Courmont, Gardère e Jeune (15), notarono poliglobulia in soggetti con m. di Parkinson sia postencefalitico che senile.

L'associazione di poliglobulia e corea è stata descritta da Doll e Rotschild (16), Da Rin e Costa (17) e recentemente da Schiff, Trelles e Ajuriaguerra (18).

Alterazioni ematiche sono state constatate anche in soggetti con *tumori endocranici* a varie localizzazioni.

Léchelle, Douady e Joseph (19) descrissero nel 1928 un caso di poliglobulia in soggetto con tumore cerebrale che aveva distrutto la parete posteriore della sella, e lo stesso reperto fu constatato da Guillain, Léchelle e Garcin (20) in soggetto con tumore della base del cranio e distrofia adiposogenitale.

Nel 1933 Salus (14) mise in evidenza policitemia in un caso di sarcoma del lobo frontale sinistro; Galindez e Sanguinetti (21) in un soggetto con tumore frontale destro. Nello stesso periodo Da Rin e Costa (17) descrissero tre casi di tumore cerebrale con iperglobulia. Analoga è l'osservazione di Meiner (22).

Fracassi (23) nel 1935 pubblicò un caso di poliglobulia e angioma cerebellare.

Sono state pure osservate poliglobulie in casi di narcolessia [Salus (14)] e di commozione cerebrale [Hecht e Weil (24)], e modificazioni del ricambio emoglobinico associate a una sindrome diencefalo-ipofisaria post-traumatica [Gambigliani-Zoccoli e Boccuzzi (25)].

Assai più ricco di dati ematologici interessanti è il gruppo delle *malattie diencefalo-ipofisarie.*

Nel 1929 Castex (26), avendo messo in evidenza nell'iperglobulia con ipertensione (tipo Geisböck) sintomi neuro-ipofisari, e avendo osservato un caso di iperglobulia con cefalea, ipertensione endocranica, narcolessia, esoftalmo e in cui la radiografia del cranio dimostrava una sella turcica molto ingrandita e deformata con lesioni delle apofisi clinoidee posteriori, emise l'ipotesi che la malattia di Geisböck fosse una sindrome diencefalica e che

la regione diencefalica stessa comprendesse, accanto agli altri numerosi centri regolatori che la fisiologia le ha riconosciuto, un centro regolatore della produzione delle cellule sanguigne.

Nello stesso periodo Gunther (27) pubblicò un caso di iperglobulia in un giovane di 26 anni con obesità e poliuria.

Nel 1931 Guillain, Léchelle e Garcin (20) riportarono 4 casi di policitemia in soggetti con sindromi ipofisarie e del tuber, e sostennero l'ipotesi dell'esistenza di un centro infundibolo-ipofisario dell'ematopoiesi. In uno di questi casi il numero dei globuli rossi tornò a cifre normali dopo l'ablazione del tumore ipofisario; in un altro, che più si avvicina al caso da me osservato di diabete insipido con iperglobulia che sarà descritto in altra nota, il numero dei globuli rossi diminuì parallelamente al miglioramento degli altri sintomi di sicura origine diencefalo-ipofisaria.

Casi analoghi descrissero Römcke e Skenge (28), Moreau (29) e Morawitz (30).

Sui rapporti tra regione diencefalo-ipofisaria ed ematopoiesi hanno scritto anche Nathan (31), Porta (32), Riccitelli (33), Salus (14), Schiff e Simon (34), Franchini e Giglioli (35), Mulally (36), Neuberger (37), Moldawosky (38), Seyderhelm (39), Sloan e Leroy (40), Gavazzeni (41) e Petresco (42).

Parmelee (43) inoltre osservò 6 casi di lipodistrofia dovuta probabilmente a lesioni dei centri trofici talamici, con modica iperglobulia.

Nel 1934 Baserga (44) pubblicò un caso di iperglobulia associata a tumore del peduncolo ipofisario e in seguito Parejo (45), Pitfield (46) e Barker e Craig (47) constatarono casi di policitemia associata a lesioni varie diencefalo-ipofisarie.

La poliglobulia è piuttosto rara nell'acromegalia; alcuni casi sono stati descritti da Sabrazès e Bonnes (48), Naegeli (49), Lichwitz (50), Monguio (51), Matassaru (52) e altri autori.

Ricorderò ancora il caso particolarmente interessante di poliglobulia in acromegalico riferito da Guillain, Léchelle e Garcin (20), nel quale la ablazione del tumore determinò la regressione sino alla scomparsa dell'alterazione ematica. Scomparsa della poliglobulia fu ottenuta egualmente da Porta (53) dopo irradiazione del tumore ipofisario.

La poliglobulia, che è rara negli adenomi eosinofili, costituisce invece uno dei sintomi fondamentali delle sindromi di adenoma basofilo tipo Cushing, cui notevolissimi contributi ha portato la Scuola italiana [Greppi (54), Gamna (55), ecc.].

Non molto numerosi nella letteratura sono i casi di *diabete insipido* ed iperglobulia: i primi casi furono descritti da Moreschi (56) e da Antonelli (57) nel 1930. Casi analoghi furono osservati parecchi anni dopo da Guillain, Léchelle e Garcin (20) e Lhermitte e Kyriaco (58).

Da Rin e Costa (17) nelle loro ricerche cliniche e sperimentali sulla influenza del sistema nervoso centrale sull'eritropoiesi, descrissero un caso di diabete insipido con poliglobulia nel quale il trattamento con preparati ipofisari non determinò modificazioni del quadro ematico.

Recentemente De Renzi (59), studiando i reperti mieloematici nelle malattie diencefalo-ipofisarie, riscontrò modificazioni del quadro ematomidollare alquanto diverse nei vari casi. L'A. ritiene pertanto prematura una conclusione su questi studi, e pensa che solo ulteriori ricerche sperimentali potranno fornire risultati più precisi e sicuri.

B) Dati sperimentali. A sostegno della teoria neuro-ipofisaria dell'ematopoiesi, sono stati portati numerosi dati sperimentali sia nell'uomo che negli animali.

Nell'uomo ricorderò che furono particolarmente studiate le modificazioni della crasi sanguigna in seguito a rachidocentesi e insufflazione d'aria nei ventricoli cerebrali, e che i vari AA. non sono concordi. Solamente Porta (32), Da Rin e Costa (17) e Baena (13) hanno osservato nelle condizioni sopraddette un lieve aumento dei globuli rossi e Ginzberg e Helmeyer (60) dei reticolociti.

Risultati discordanti si hanno pure per quanto riguarda le alterazioni ematologiche dopo irradiazione dell'ipofisi. Mentre Hofbauer (61) e Hirsch (62) riscontrarono lieve aumento di globuli rossi, Meo-Colombo (63) non osservò modificazioni apprezzabili del quadro ematico e Clemente (64) notò invece diminuzione sensibile dei globuli rossi dopo irradiazione della ghiandola ipofisaria.

Negli animali ricorderò le ricerche di Schulhoff e Matthes (65) che ottennero nei conigli poliglobulie prolungate da lesioni dei centri vegetativi della base del cervello.

Con la puntura del diencefalo nei conigli Helmeyer (66), Riccitelli (33), Da Rin e Costa (17) e altri AA. notarono lieve e incostante aumento del numero dei globuli rossi.

Urra, Baena e Parejo (67) stimolando il tuber dei cani misero in evidenza solamente in un caso una fugace poliglobulia.

Modificazioni transitorie della crasi sanguigna ottennero Foà e Roizin (68) stimolando in vario modo l'encefalo.

Recentemente Spagnoletti (69), ledendo i nuclei diencefalici nei cani, non ottenne variazioni dei globuli rossi e dell'Hb, ma solamente aumento dei reticolociti, delle emazie policromatofile e dei globuli bianchi.

Una seconda serie di ricerche riguarda le modificazioni ematiche in seguito a iniezione di estratto di ipofisi totale. In tali condizioni di esperimento fu messa in evidenza eritrocitosi da Falta, Bertelli e Schweeger (70) e si prospettò la possibilità che gli estratti ipofisari possedessero un'azione stimolante sugli organi emopoietici [Delelle e Ollino (71)].

Ricorderò ancora le ricerche di Stewart, Greep e Meyer (72), e infine le recenti interessanti osservazioni di Flaks, Himmel e Zlotnik (73) che produssero un'iperglobulia sperimentale prolungata, somministrando nei ratti un estratto di lobo anteriore di ipofisi per via orale.

2. Ipotesi neurogastrica.

L'ipotesi neuro-gastrica dell'ematopoiesi tende a stabilire un legame tra il sistema diencefalo-ipofisario e la funzione eritropoietica emoregolatrice dello stomaco di cui sono espressione l'anemia ipocromica essenziale da un lato e le policitemie gastrogene dal lato opposto.

Ricorderò qui brevemente alcuni dati della letteratura sulle poliglobulie gastrogene perchè possono presentare un certo interesse per l'esatta comprensione del problema, illustrando l'esistenza e le modalità dell'effetto iperglobulizzante dell'iperfunzione gastrica che ritengo, in via di ipotesi, a sua volta soggetta all'influenza della neuroipofisi.

Osservazioni antiche parlano di una eritrocitosi nei malati di ulcera duodenale con ipercrinia gastrica. Friedmann (74) nel 1913 ne pubblicò 16 casi. Numerosi AA. dal 1926 in poi confermarono in massima parte tali reperti: Mairano e Placeo (75), Allodi e

Griva (76), Tuchfeld (77), Secco (78), Velo (79), Ciceri e Arrigoni (80), Mairano (81), Grasso (82), Boyd (83), Carnot e Caroli (84), Ugelli (85), Princigalli (86), Melocchi (87), Bordoli (88), Basale (89), Pelagatti e Vizzini (90), Iura (91); recentemente poi (1939) De Renzi e Grassellini (92), studiando i reperti mieloematici di ulcerosi gastroduodenali, hanno notato frequentemente segni di iperplasia midollare alquanto più evidenti per la serie eritrocitica che per quella granulocitica, e questo anche quando non vi erano spiccate modificazioni del quadro ematico.

Molto più interessanti sono i lavori che prospettano l'origine gastrica del morbo di Vaquez. Oltre un primo caso di Hitzenberger e Tuchfeld (93), nel quale l'origine gastrica viene prospettata ma non dimostrata, il primo caso notevole è quello di Maller (94) di un tipico morbo di Vaquez con ulcera duodenale e ipercrinia gastrica, in cui la resezione dello stomaco determinò la guarigione sia dell'una che dell'altra malattia. L'esistenza di casi di morbo di Vaquez con achilia gastrica anche istaminoresistente [Schur (95), Frixos (96)], non esclude l'ipotesi suddetta in quantochè la secrezione del principio di Castle o di altro principio emopoietico può essere del tutto dissociata da quella dell'acido cloridrico, come ad esempio nell'anemia ipocromica essenziale, nella quale si trova achilia e presenza del principio di Castle.

I casi di morbo di Vaquez associati ad ulcera duodenale sono divenuti frequenti nella letteratura di questi ultimi anni [Singer (97), Carnot, Caroli e Coppo (98), Wilbur e Ochsner (99), Mariotti (100), Lami (101), Lombardi e Cino (102), Kraemer e Asher (103), Sansone (104) e Schneiderbaur (105)].

Crisi reticolocitarie più o meno intense nei ratti sono state ottenute con iniezioni di succo gastrico di soggetti iperchilici da Ricciardi (106), e di poliglobulici iperchilici da Barath e Fülöp (107), Lami (108) e Storti e Rettanni (109).

Varie terapie della poliglobulia vera che tengono presente la sua probabile origine gastroduodenale sono state tentate con successo, ottenendo una netta diminuzione del numero dei globuli rossi; ricorderò solo: la resezione del piloro proposta da Hitzenberger nel 1934 (110); la irradiazione dello stomaco e del duodeno [Hitzenberger (110), Andersen, Geil e Samuelsen (111)]; la terapia antiacida e antisecretiva [Carnot, Caroli e Coppo (98), Lombardi e Cino (102)]; il lavaggio gastrico [Briggs e Oertung (112), Mogensen (113)]; la estrazione quotidiana di succo gastrico [Barath e Fülöp (107), Hoff (114), Hitzenberger (110)]; una dieta povera di proteine [Herzog (115), Lasch (116), Lami (108), Herzog e Kleiner (117), ecc.].

Sulla base di tali risultati così netti e concordanti si può affermare che lo stomaco ha certamente una importanza grandissima nella genesi delle poliglobulie, mentre uguale accordo non esiste sul modo con cui lo stomaco influenza l'emopoiesi.

Non si tratta certo di una iperadrenalinemia, come in un primo tempo aveva pensato Friedmann (74), in soggetti che presentano piuttosto note di vagotonia e di iposimpaticotomia [Lande (118), D'Amato (119), Simnitzki (120)] o piuttosto, come ammettono recentemente molti AA. [Danielopolu (121), Danielopolu, Simici e Dimitriu (122), Mazzoleni (123)] in soggetti con instabilità e labilità del tono vegetativo generale che predispone a squilibri locali nel senso di una ipereccitabilità o di un ipertono parasimpatico del tubo digerente.

Ormai sorpassata è pure l'ipotesi di Bing (124) che pensò ad una maggiore concentrazione del sangue per disidratazione e perdita di sali attraverso il succo gastrico e il vomito; ed anche poco probabile sembra l'ipotesi di Mairano e Placeo (75) e di Allodi e Griva (76) che pensano ad una stimolazione lenta e continua del midollo osseo in seguito alle piccole perdite ematiche che avvengono attraverso l'ulcera: infatti queste piccole perdite di sangue non sono assolutamente sempre dimostrabili, nè gli emorroidari nè quelli che hanno per ragioni varie delle perdite continue di sangue sono degli iperglobulici.

Si può anche pensare ad una migliore solubilità e assorbibilità del Fe alimentare per l'abbondanza del HCl [Lami (101)]. È stato infatti ottenuto vantaggio nella terapia delle poliglobulie con vitto a scarso contenuto in Fe [Hirschfeldt (125)].

Tuchfeld (77), Ciceri e Arrigoni (80), Mairano (81), Grasso (82), Carnot e Caroli (84), Volhard (126) riportano in primo piano nella genesi delle iperglobulie il ruolo dello stomaco che si svolgerebbe attraverso un ormone emopoietico identificabile col principio di Castle; e numerosi altri AA., anche recentissimi, considerano la iperglobulia e l'anemia perniciosa unite nella loro interpretazione, l'una dipendente da eccesso di principio di Castle, l'altra da difetto. Non sembra completamente accettabile tale opinione, come giustamente fa osservare Coppo (127) in una sua rivista sintetica sulle poliglobulie gastrogene, e perchè non sono affatto dimostrati casi di poliglobulia da somministrazione di abbondante quantità di principio di Castle, e perchè il principio

di Castle non ha un'influenza evidente sulla eritropoiesi normale, ma corregge in senso normoblastico la metaplasia embrionale megaloblastica prepatica che è l'elemento fondamentale dell'anemia di Addison-Biermer. Conferma questo modo di vedere il fatto che nei resecati gastrici non si osserva quasi mai anemia perniciosa, ma spesso anemia ipocromica arigenerativa normocitica normocromica che è stata constatata molto frequentemente da Monasterio (128) nelle sue recentissime e complete ricerche sui reperti mielomatici di resecati gastrici. Ciò fa pensare che la resezione gastrica comporti non la carenza del principio di Castle, ma di un principio emopoietico, finora non identificato, la cui diminuzione produrrebbe anemia e il cui eccesso iperglobulia.

I dati riportati sulle poliglobulie gastrogene fanno quindi ritenere che la funzionalità gastrica abbia un'importanza fondamentale nella genesi delle poliglobulie nel senso che lo stomaco determinerebbe l'iperglobulia o attraverso l'aumentata elaborazione del fattore intrinseco del principio di Castle, o attraverso un'aumentata secrezione di un principio emopoietico diverso da quello di Castle che stimolerebbe il midollo osseo. La secrezione di tali princìpi non è necessariamente legata alle variazioni dell'acidità gastrica.

D'altra parte esistono numerosi fatti che parlano in favore dell'esistenza di un rapporto diretto tra neuro-ipofisi e stomaco.

Che l'ipofisi posteriore agisca sulla secrezione gastrica nel senso di produrre una diminuzione della secrezione stessa, in parte era già noto, in parte fu riconfermato da ulteriori ricerche ed anche utilizzato in campo terapeutico.

È noto che la pituitrina, in dosi terapeutiche, determina diminuzione della secrezione gastrica nei normali [Rothlin (129), Cascao De Anciaes (130), Gaultier e Lapiccirella (131), Sollmann (132), Negro Vaquez (133)], nei soggetti con iperacidità [Shohndecke e Kalk (134)] quando si stimola la secrezione con pasto di Ewald [Pal (135), Badylkes (136)], e negli animali con stomaco alla Pawlow [Roger (137), Rahe (138), Fowet (139), Hocket (140), Alpern (141)].

Ricorderò che nel 1932 Drouet e Simonin (142) usarono l'estratto postipofisario in casi di ulcera gastroduodenale tra i quali uno con diabete insipido, con buoni risultati. L'anno seguente Drouet (143) confermò tali reperti.

Lesioni della mucosa gastrica osservarono Lucchesi e Zilioli (144) e Bergami (145) in seguito a somministrazione di estratti di lobo posteriore della ghiandola pituitaria.

Beltrametti e Rettanni (146) esaminarono la cloridria gastrica e le variazioni di questa sotto l'influenza degli ormoni ipofisari anteriore e posteriore in alcune affezioni diencefalo-ipofisarie; e notarono in 6 casi di diabete insipido prevalentemente ipercloridria mentre in 3 casi di acromegalia prevalente ipocloridria; l'estratto di ipofisi posteriore produceva inibizione della secrezione dopo stimolazione con caffeina.

Recentemente Gauss (147) descrive i sintomi gastro-intestinali che si riscontrano in varie malattie cerebrali (tumori intracranici, epilessia, emicrania e sifilide).

L'ipotesi neuro-gastrica, che tende a stabilire un legame tra i rapporti già descritti neuroipofisi-stomaco e stomaco-emopoiesi riunisce in una unica concezione queste nozioni apparentemente indipendenti l'una dall'altra.

Questa ipotesi appare anch'essa ben fondata su dati clinici e sperimentali.

A) *Dati clinici*. Sono stati messi in evidenza particolarmente da Cushing (148) il quale emise per primo un'ipotesi di lavoro, che non manca d'interesse, sui rapporti tra sistema neuro-ipofisario, stomaco ed ematopoiesi.

Egli fece varie osservazioni che si possono così riassumere e raggruppare:

1) Esistono casi di adenoma basofilo del lobo anteriore con ulcera dello stomaco ed iperglobulia;

2) Nelle iperglobulie esistono qualche volta segni di compromissione diencefalica (turpe psichiche, narcolessia);

3) Certi tumori dell'ipofisi e delle vicinanze del terzo ventricolo si accompagnano frequentemente ad ulcera gastrica; e reciprocamente esistono lesioni ipofisarie o viciniori in soggetti con ulcera gastrica. Esistono casi di tumore cerebrale con coesistenza di ulcere gastriche e duodenali: l'A. riporta un caso suggestivo di tumore del terzo ventricolo ed ulcera gastroduodenale in cui la sola radioterapia del tumore migliorò la sintomatologia digestiva e condusse al reperto radiologico di ulcera duodenale guarita. Le recidive dell'ulcus, evidenti per segni clinici e radiologici, presentarono miglioramento e guarigione con l'irradiazione del tumore;

4) In tre casi di tumore cerebellare si ebbe l'obitus poco dopo l'intervento, per perforazione acuta dello stomaco;

5) Iniettando pituitrina nei ventricoli cerebrali ottenne vomito ematico;

6) Molti altri AA. descrivono manifestazione ulcerative gastro-duodenali in numerose affezioni endocraniche particolarmente della base e dopo ventricolografia.

Cushing ha cercato di stabilire un legame tra queste nozioni apparentemente indipendenti; egli pensa che nel diencefalo siano vicini un centro trofico dello stomaco, la cui lesione provocherebbe sia l'iperacidità con l'ulcera sia l'ipoacidità, e un centro trofico del midollo osseo capace di esagerare o di frenare la funzione emopoietica. Questi centri potrebbero essere lesi insieme o separatamente, il che creerebbe le associazioni cliniche sopra segnalate.

Lunedei e Liesch (149) inoltre, descrivendo un caso di ulcera gastroduodenale, policitemia essenziale e sindrome adiposo-genitale di Froelich, mettono in evidenza l'importanza delle disfunzioni diencefaliche nella patogenesi dell'ulcera gastroduodenale e della poliglobulia ed illustrano i rapporti tra queste.

Snapper (150) scrive sulle correlazioni tra ipofisi, stomaco e midollo osseo.

Weil (151), nel 1938, descrive due casi di poliglobulia, sia primitiva (m. di Vaquez) sia secondaria (sclerosi a. polmonare), e discute dei rapporti tra cervello, stomaco ed emopoiesi.

B) Dati sperimentali. Tra i lavori sperimentali che parlano per un legame tra sistema neuro-ipofisario, secrezione gastrica ed ematopoiesi, sono soprattutto interessanti quelli di Dodds e coll. che riferisco estesamente perchè hanno ispirato l'osservazione del caso di diabete insipido e poliglobulia che sarà oggetto di una mia nota successiva.

Dodds, Noble e Smith (152), in un lavoro comparso nel 1934, hanno notato nei conigli, dopo iniezione sottocutanea di 150 mmg. di un estratto di ghiandola pituitaria posteriore preparata secondo il metodo di Dickens e Dodds, la comparsa di lesioni gastriche strettamente limitate alla zona di secrezione acida dello stomaco con netti segni di demarcazione. Gli AA. attribuiscono queste alterazioni gastriche esclusivamente al fattore pressorio del lobo posteriore, riconoscendo però che le dosi da loro usate superano di molto quelle che si adoperano normalmente in clinica.

Un altro lavoro di Dodds, Hills, Noble e Williams (153) parla dei rapporti del lobo posteriore della glandola pituitaria con lo stomaco e con il quadro ematico.

In un primo gruppo di esperienze gli AA. hanno prodotto nei conigli con iniezioni di estratto ipofisario posteriore un'ulcera del tutto simile, per i caratteri anatomo-patologici, all'ulcera gastroduodenale dell'uomo.

In un secondo gruppo di esperienze gli AA. hanno esaminato l'azione dell'estratto postipofisario sulla secrezione gastrica. Nei conigli con fistola gastrica, iniettando mezz'ora prima dell'istamina 2 cc. di estratto pituitario del commercio o di quello da loro preparato, non trovarono mai nello stomaco HCl libero.

In un terzo gruppo di esperienze, gli AA. hanno studiato l'effetto dell'estratto postipofisario sul sangue. Tale argomento è trattato anche in un altro lavoro di Dodds e Noble (154). L'iniezione sottocutanea di 150 mmg. di estratto di lobo posteriore o 40 cc. di estratto pituitario commerciale, determina nei conigli dopo quattro, cinque giorni un'evidente anemia macrocitica. I globuli rossi, diminuiscono da 6 milioni ad un milione; l'emoglobina diminuisce pure ma meno dei globuli rossi; i leucociti aumentano talvolta fino a 50.000. All'esame degli strisci si nota ipercromia, anisocitosi, macrocitosi, poichilocitosi e qualche globulo rosso nucleato.

Controlli con estratti di altri tessuti non hanno mai dato simile quadro.

All'autopsia si notano alterazioni della milza a tipo di infarti emorragici e notevole aumento della quantità della bile nelle anse intestinali.

*
* *

Ho passato in rassegna i dati clinici e sperimentali che i vari AA. portano a sostegno delle due ipotesi neuroipofisaria e neurogastrica della regolazione dell'ematopoiesi e che possono rendere conto della patogenesi di alcuni casi di iperglobulia.

Non bisogna però dimenticare che a base fondamentale dell'iperglobulia sta la perfetta integrità anatomica e funzionale del midollo osseo la quale ha evidentemente la più alta importanza per l'interpretazione del perchè anche quando esistano fattori extramidollari per cui si debba verificare iperglobulia (lesioni infundibolo-ipofisarie, ipersecrezione dei vari ormoni emopoietici ecc.) tale iperglobulia non si determini.

L'ipotesi neuroipofisaria porterebbe ad ammettere l'esistenza nel diencefalo, accanto ai numerosi centri regolatori riconosciuti dalla fisiologia, di un centro regolatore della produzione delle cellule sanguigne [Castex (26), Guillain, Léchelle e Garcin (20), ecc.].

A favore di questa ipotesi stanno i numerosi casi di poliglobulia associata a lesioni strettamente diencefaliche descritte nella letteratura e i numerosi dati sperimentali che ho già citati.

Sta però contro tale modo di vedere anzitutto il fatto che questo ipotetico centro non è stato mai dimostrato in modo sicuro; d'altra parte le poliglobulie sperimentali che i vari AA. hanno ottenuto ledendo in vario modo il diencefalo, essendosi dimostrate per lo più fugaci e transitorie, fanno pensare (come giustamente osservano Foà e Roizin) che le modificazioni ematiche così ottenute debbano essere riferite ad una probabile influenza del sistema nervoso sulla distribuzione delle cellule sanguigne (azioni vasomotorie, ecc.) piuttosto che alle lesioni di un ipotetico centro regolatore dell'emopoiesi.

Da notare anche che poliglobulie sono state descritte in numerosissime condizioni cliniche e sperimentali che non interessano direttamente il diencefalo. Ed oggi che si tende a mettere in discussione l'esistenza anche dei centri diencefalici sinora identificati, diviene sempre più difficile poter ammettere un nuovo centro regolatore dell'emopoiesi. È più probabile che sia in causa l'intero sistema neuro-ipofisario

La ghiandola ipofisaria sembra partecipare a questa regolazione sia con il suo lobo anteriore che posteriore.

Che il lobo anteriore secerna un principio emopoetico è stato ammesso da Pende (155) e le recenti ricerche di Flaks, Himmel e Zlotnik (73) confermerebbero tale concetto.

Difficile è dire se l'elaborazione di questo principio sia opera delle cellule eosinofile o delle cellule basofile. La scarsità dei casi di poliglobulia associata ad acromegalia (adenoma eosinofilo) e la costanza della poliglobulia nel m. di Cushing (adenoma basofilo) farebbe pensare che le cellule interessate nell'elaborazione di tale ormone siano le cellule basofile.

È noto che alle cellule basofile dell'ipofisi anteriore è devoluta la elaborazione di numerosi principi ormonici glandotropi: di questi, due a noi interessano in particolar modo, l'ormone corticotropo e il tireotropo, perchè stimolano all'iperfunzione due ghiandole che hanno una certa importanza nel regolare l'emopoiesi. È probabile che attraverso la stimolazione ipofisaria la corteccia surrenale e la tiroide intervengano anche nella patogenesi delle poliglobulie neuro-ipofisarie.

Esistono nella letteratura numerosi dati clinici e sperimentali che parlano in favore di un'influenza esercitata dalla corteccia surrenale sull'emopoiesi, e alcuni autori [Salmon (156)] giungono ad attribuire maggiore importanza alla corteccia che non all'ipofisi, in tale regolazione e nella genesi delle poliglobulie neuro-ipofisarie.

È stata riscontrata policitemia in alcune sindromi cliniche di ipercorticosurrenalismo [Pende (155)], in alcuni casi di neoplasia surrenale [Khavine (157), Antonelli (57), Giffin e Allen (158)] ed in numerose altre condizioni in cui è lecito ammettere l'esistenza di uno stato di iperfunzione della corteccia surrenale: ipertensione [Greppi (54), Meyer (159)], emozioni (policitemie emotive di Cannon), freddo, asfissia, ecc. Ricorderò ancora le policitemie da esercizi fisici [Izquierdo e Cannon (160)], da gravidanza, da grandi altezze, e infine quei casi di acromegalia in cui all'assenza di alterazioni anatomo-patologiche dell'ipofisi corrispondevano invece segni clinici e istologici di iperfunzionalità surrenale.

Sperimentalmente, non solo le iniezioni di adrenalina, ma anche le somministrazioni di cortina determinano iperglobulia; anzi l'aumento dei globuli rossi prodotto dall'ormone della corteccia surrenale, è, secondo Catel e Jedas (161), Stephan (162) e Kocher (163) più duraturo ed intenso di quello da adrenalina.

Tutti questi dati portano ad ammettere che anche la corteccia surrenale abbia importanza nella regolazione dell'ematopoiesi e nella patogenesi delle poliglobulie neuro-ipofisarie. I noti rapporti corteccia-stomaco (ulcere gastriche da surrenectomia sperimentale) [Pende (155), Finzi, Cioffi, Gibelli, Mann (164), Malato (165), Freud, Luwisch e Oestreicher (166)] e le alterazioni della funzionalità gastrica negli addisoniani [Demole (167)], fanno pensare che probabilmente anche la corteccia surrenale possa agire sull'emopoiesi per via indiretta attraverso modificazioni della secrezione dello stomaco sulla

quale la corteccia ha, secondo Allodi e Cionini (168), una azione regolatrice

Considerazioni analoghe si possono fare per quanto riguarda la ghiandola tiroide, e per la frequente associazione di policitemia e m. di Basedow [Ciuffini (169), Kocher (170), Thaddea (171), Zondeck (172)], e per l'aumento notevole dei globuli rossi che la somministrazione di estratto tiroideo determina [Mansfeld (173), Zondeck (172)] sia nei normali che negli iperglobulici veri.

Al contrario costantemente diminuiti sono i globuli rossi e basso il valore dell'emoglobina negli ipotiroidei [Vaquez (174), Bence e Engel (175) Schomendel (176), Leichtenstein (177) e Schömberg (178)]: in tali condizioni una terapia tiroidea porta alla norma il numero delle emazie e può determinare una netta iperglobulia [Zebrowski (179)]. Ulteriori ricerche di Formacec e Hastovec (180), Jandelire (181), Mezinescu (182) e Schermann (183) confermano questi dati.

Recentemente la tiroidectomia totale è stata proposta da Limarzi, Keeton e Seed (184) con buoni risultati nella policitemia vera.

Modificazioni della funzionalità gastrica nelle disfunzioni tiroidee sono state descritte da Kleiner e Renyi Vamos (185) e da Allodi e Quaglia (186).

Tutte queste osservazioni dicono che la corteccia surrenale e la tiroide possono intervenire nella regolazione dell'emopoiesi; ma poichè ambedue queste ghiandole sono sotto la dipendenza della preipofisi è logico concludere che è sempre l'ipofisi a base del meccanismo patogenetico delle poliglobulie.

La possibilità che l'ipofisi influenzi l'émopoiesi attraverso un'azione sulla funzionalità gastrica è stata prospettata finora soltanto da pochi AA. Tale modo di vedere sembra assai verosimile in base ai numerosi lavori che ho già citato a proposito dei rapporti neuroipofisi-stomaco e stomaco-emopoiesi. Questi ultimi lavori, e in particolare quelli che riguardano le poliglobulie gastrogene, portano a considerare con sempre maggiore attenzione lo stomaco come organo di importanza fondamentale per la funzione ematopoietica.

Si è venuti in questi ultimi anni dal concetto di anemia achilica (anemia perniciosa, anemia ipocromica essenziale) a quello di poliglobulia iperchilica e si è venuti a prospettare l'ipotesi che lo stomaco non secerna solo il fattore intrinseco del principio di Castle, come è ormai universalmente accettato, ma anche altri princìpi emopoietici non ancora ben conosciuti. È probabilmente attraverso questi princìpi che l'ipofisi, la cui azione sulla secrezione dello stomaco è nota, può agire sul midollo osseo nel senso di produrre un'iperglobulia.

Conclusioni.

1° Numerosi dati clinici e sperimentali parlano di un rapporto tra sistema neuro-ipofisario ed ematopoiesi, nel senso che in varie lesioni del sistema neuro-ipofisario è presente spesso un'iperglobulia.

2° L'interpretazione della patogenesi delle poliglobulie neuro-ipofisarie presenta notevoli difficoltà. Non è accertata l'esistenza di un centro diencefalico regolatore della crasi sanguigna. I dati clinici e sperimentali più recenti tendono piuttosto ad attribuire quest'azione alla ghiandola ipofisaria, o meglio al complesso sistema neuro-ipofisario.

In diversi modi il sistema neuro-ipofisario può regolare l'emopoiesi:

A) direttamente, attraverso la secrezione da parte dell'ipofisi anteriore di un ormone emopoietico.

B) indirettamente:

o attraverso la stimolazione da parte dell'ipofisi di alcune ghiandole

endocrine (tiroide e surreni) di cui sono noti i rapporti con l'ipofisi da una parte e con il sistema emopoietico dall'altra;

o, più probabilmente, attraverso alterazioni della secrezione gastrica. I ben noti rapporti tra neuro-ipofisi e stomaco e tra stomaco ed emopoiesi confermano questa possibilità e rendono verosimile l'ipotesi che nelle poliglobulie neuro-ipofisarie intervengano modificazioni della funzionalità gastrica, nel senso di aumentata secrezione da parte dello stomaco di un principio emopoietico che può essere diverso da quello di Castle.

RIASSUNTO.

L'A esamina l'importanza dell'ipotesi neuro-ipofisaria e dell'ipotesi neuro-gastrica nella genesi delle poliglobulie.

Pur non escludendo che il sistema neuro-ipofisario possa agire sul midollo osseo o direttamente attraverso un ormone emopoietico, o indirettamente attraverso la stimolazione delle ghiandole surrenali e della tiroide, l'A., considerati i rapporti neuroipofisi-stomaco e stomaco-emopoiesi, prospetta l'ipotesi che il sistema neuro-ipofisario possa intervenire nella genesi delle poliglobulie attraverso la aumentata secrezione da parte dello stomaco di un principio emopoietico che può essere diverso da quello di Castle.

BIBLIOGRAFIA.

1. JEDLOWSKI P. *L'ematologia nelle malattie nervose e mentali.* Ed. Cappelli, Bologna 1934.
2. FERRARO A. e SHERWOOD W. D. Psychiatric Quart. 2; 19, 1937.
3. ECONOMO V. Cit. da BASERGA (44).
4. SCHULHOFF K. e MATTHES M. M.: J. A. M. A. 88; 2093, 1927.
5. CECONI A. Cit. da BASERGA (44).
6. RONCHETTI. Cit. da BASERGA (44).
7. GERMANOWITSCH. Cit. da MODEL e WOLF (8).
8. MODEL M. e WOLF A. Deutsche Ztschr. f. Nervenh. 86; 113, 1925.
9. HALIR O. Wien Arch. f. inn. Med. 13; 406, 1927.
10. STANLEY. Cit. da FOÀ e ROIZIN (68).
11. GASBARRINI. Cit. da SALMON A. (156).
12. ANDREU URRA J. Cit. da MEINER (22).
13. BAENA V. Cit. da MEINER (22).
14. SALUS F. Deutsches Arch. f. klin. Med. 175; 214, 1933.
15. COURMONT P., GARDÈRE H. e JEUNE M. Lyon méd. 156; 355, 1935.
16. DOLL H. e ROTSCHILD K. Klin. Wchnschr. 52; 2580, 1922.
17. DA RIN O. e COSTA L. Clin. Med. Ital. 65; 303, 1934.
18. SCHIFF P., TRELLES J. O., AJURIAGUERRA J. Encéphale 31; 153, 1936.
19. LÉCHELLE P., DOUADY D., e JOSEPH. Presse méd. 27; 425, 1928.
20. GUILLAIN G., LÉCHELLE P. e GARCIN R. Compt. rend. Soc. de biol. 106; 515, 1931.
21. GALINDEZ L. e SANGUINETTI L. Rev. méd. latino-am. 19; 1055, 1934.
22. MEINER E. Schweiz. Med. Wchnschr. 66; 338, 1936.
23. FRACASSI T. Rev. argent. de neurol. y psiquiatr. 1; 293, 1935.
24. HECHT P. e WEIL P. Arztl. Sachverts. Ztg. 35; 35, 1929.
25. GAMBIGLIANI-ZOCCOLI A. e BOCCUZZI G. Minerva med. 1; 155, 1939.
26. CASTEX M. Prensa méd. argent. 16; 693, 1929.
ID. Cit. da LÉCHELLE in Bull. et mém. Soc. méd. d. Hôp. de Paris 53; 978, 1927.
27. GUNTHER H. Deutsches Arch. f. Klin. Med. 165; 41, 1929.
28. RÖMCKE O. e SKENGE A. Acta med. Scandinav. 77; 211, 1931.
29. MOREAU U. Ann. méd. psycol., 2; 597, 1931.
30. MORAWITZ P. Cit. da MEINER (22).
31. NATHAN M. Presse méd. 39; 403, 1931.
32. PORTA V. Boll. Soc. ital. biol. sper. 7; 1109, 1932.
33. RICCITELLI L. Riv. di pat. nerv. 42; 389, 1933.
34. SCHIFF P. e SIMON R. Rev. neurol. 1; 1, 1933.
35. FRANCHINI e GIGLIOLI. Cit. da PORTA. Riv. di neurol. 8; 2; 121, 1935.

36. MULALLY. Cit. da PORTA. Ibidem.
37. NEUBERGER. Cit. da PORTA. Ibidem.
38. MOLDAWOSKI. Cit. da PORTA. Ibidem.
39. SEYDERHELM R. Verh. d. deut. Ges. f. Inn. Med. Kong. 45; 60, 1933.
40. SLOAN e LEROY. Cit. da MEINER (22).
41. GAVAZZENI M. Haematologica 4; 1, 1933.
42. PETRESCO M. Bull. Acad. de méd. de Roumanie 2; 589, 1937.
43. PARMELEE A. H.: J. A. M. A. 98; 458, 1932.
44. BASERGA A. Policlinico sez. med. 41; 17, 1934.
45. PAREJO M. Rev. méd. de Canarias 5; 34, 1936.
46. PITFIELD R. L.: M. Rec. 146; 416, 1936.
47. BARKER N. W. e CRAIG W. M. Proc. Staff. Meet., Mayo Clin. 11; 548, 1936.
48. SABRAZÈS J. e BONNES J. Compt. rend. Soc. de biol. 58; 680, 1905.
49. NAEGELI. Cit. de MICHELAZZI A. M. in Rassegna di terap. e pat. clin. 4; 611, 1932.
50. LICHWITZ L. Verh. d. deut. Ges. f. inn. Med. 42; 35, 1930.
51. MONGUIO J. Cit. da SALMON A. (156).
52. MATASSARU A. Cit. da SALMON (156).
53. PORTA. Soc. Ital. di Ematologia, 23 giugno 1935.
54. GREPPI E. Congresso Med. Int. 1932.
55. GAMNA C. Minerva med. 11; 553 e 593, 1934.
56. MORESCHI C. Policlinico Sez. Med. 25; 97, 1918.
57. ANTONELLI G. Cit. da SALMON (156).
58. LHERMITTE J. e KYRIACO N. Rev. Neurol. 1; 801, 1931.
59. DE RENZI S. Policlinico sez. med. 46; 293, 1939.
60. GINZBERG R. e HELMEYER L. Arch. f. Psychiat. 97; 719, 1932.
61. HOFBAUER. Cit. da MICHELAZZI A. M. in Rassegna di terap. e pat. clin. 4; 611, 1932.
62. HIRSCH. Id., id.
63. MEO-COLOMBO I. Policlinico sez. med. 32; 337, 1925.
64. CLEMENTE. Cit. da MICHELAZZI A. M. in Rassegna di terap. e pat. clin. 4; 611, 1932.
65. SCHULHOFF K. e MATTHES M. M.: J. A. M. A. 88; 2093, 1927.
66. HELMEYER L. Verh. d. deut. Ges. f. inn. Med. 45; 113, 1933.
67. ANDREU URRA J., BAENA V. e PAREJO M. Cit. da FOÀ e ROIZIN (68).
68. FOÀ P. e ROIZIN L. Arch. di Fisiol. 35; 170, 1935.
69. SPAGNOLETTI G. Gior. di med. mil. 87; 250, 1939.
70. FALTA, BERTELLI, SCHWEEGER. Cit. da MICHELAZZI. A. M. in Rassegna di terap. e pat. 4; 611, 1932.
71. DELELLE e OLLINO. Id - id.
72. STEWART, GREEP e MEYER. Proc. Soc Exper. Biol. and Med. 33; 1933.
73. FLAKS J., HIMMEL J. e ZLOTNIK A. Presse méd. 45; 1261, 1937.
ID. Presse méd. 46; 1506, 1938.
74. FRIEDMANN G. A. Cit. da Gouget in Presse méd. 22; 568, 1914.
75. MAIRANO M. e PLACEO F. Minerva med. 2; 37, 1928.
76. ALLODI A. e GRIVA L. Minerva med. 2; 221, 1930.
77. TUCHFELD F. Med. Klin. 27; 130, 1931.
78. SECCO E. Riforma med. 48; 83, 1932.
79. VELO C. A. Arch. ital. d. mal. d. app. dig. 1; 97, 1932.
80. CICERI C. e ARRIGONI G. Riforma med. 49; 558, 1933.
81. MAIRANO M. Minerva med., 25; 333, 1934.
82. GRASSO R. Cit. da PELAGATTI e VIZZINI (90).
83. BOYD W. Am. J. M. Sc., 187; 589, 1934.
84. CARNOT P. e CAROLI E. Société de gastroentérologie de Paris; 8 ottobre 1934.
85. UGELLI L. Policlinico sez. chir. 42; 544, 1935.
86. PRINCIGALLI S. Ann. ital. di Chir. 14; 123, 1935.
87. MELOCCHI W. Gior. di clin. med. 17; 678, 1936
88. BORDOLI L. Arch. ital. d. mal. d. app. diger. 5; 174, 1936.
89. BASABE H. Prensa méd. argent. 23; 638, 1936.
90. PELAGATTI V. e VIZZINI A. Gior. di clin. med. 18; 725, 1937.
91. IURA V. Policlinico, sez. chir., 45; 31, 1938.
92. DE RENZI S. e GRASSELLINI A. Rassegna di fisiopat. cl. e ter. 2; 1939.
93. HITZENBERGER R. e TUCHFELD K. Cit da COPPO (127).
94. MALLER H. Wien. Klin. Wchnschr. 45; 572, 1932.
95. SCHUR H. Wien. Klin. Wchnschr. 45; 766, 1932.
96. FRIXOS M. Wien. Klin. Wchnschr. 45; 1250, 1932.

97. SINGER K. Klin. Wchnschr. 4; 751, 1935.
98. CARNOT P., CAROLI J. e COPPO M. Paris méd. 25; 312, 1935.
99. WILBUR D. L. e OCHSNER H. C. Ann. Int. Med. 8; 1667, 1935.
100. MARIOTTI D. Pathologica 27; 761, 1935.
101. LAMI L. Riforma med. 52; 177, 1936.
102. LOMBARDI E. e CINO I. A. Riforma med. 52; 1343, 1936.
103. KRAEMER M. e ASHER M. Am. J. M. Sc. 191; 234, 1936.
104. SANSONE L. Arch. per le sc. med. 64; 451, 1937.
105. SCHNEIDERBAUR A. Ztschr. f. klin. Med. 133; 474, 1938.
106. RICCIARDI L. Policlinico sez. med. 43; 467, 1936.
107. BARATH E. e FÜLÖP J. Klin. Wchnschr. 14; 1077, 1935.
108. LAMI L. Minerva med. 1; 462, 1938.
109. STORTI E. e RETTANNI G. Haematologica 19; 620, 1938.
110. HITZENBERGER K. Klin. Wchnschr. 13; 1345, 1934.
111. ANDERSEN F., GEIL T. e SAMUELSEN E. Acta med. Scandinav. 97; 547, 1938.
112. BRIGGS J. F. e OERTUNG H. Minnesota med.: 18; 499, 1935.
113. MOGENSEN E. Hospitalstid 80; 1271, 1937.
114. HOFF F. München med. Wchnschr. 82; 531, 1935.
115. HERZOG F. Deutsche med. Wchnschr. 62; 960 1936.
116. LASCH F. Med. Klin. 34; 615, 1938
117. HERZOG F. e KLEINER G. Deutsche med. Wchnschr. 65; 719, 1939.
118. LANDE. Recens. Arch. f. Verdaungskr. 45; 135, 1939.
119. D'AMATO H. Cit. da MAZZOLENI (123).
120. SIMNITZKY S. Klin. Wchnschr. 5; 1544, 1926 e 6; 991, 1927.
121. DANIELOPOLU. *Il sist. nervoso della vita vegetativa.* Doin. Paris, 1932.
122. DANIELOPOLU, SIMICI e DIMITRIU. Arch. f. Verdauungskr. 45; 173, 1929.
123. MAZZOLENI L. Arch. ital. d. mal. d. app. diger. 6; 69, 1937.
124. BING H. S. Ugesk. f. laeger 82; 337, 1920.
125. HIRSCHFELDT. Cit. da HERZOG (115).
126. VOLHARD E. Zentralbl. f. inn. Med. 57; 342, 1936.
127. COPPO M. La Med. Intern. 45; 124, 1937.
128. MONASTERIO G. Arch. di pat. e clin. med. 19; 1, 1939.
129. ROTHLIN E. Cong. Int. de Physiologie, Paris 1920.
130. CASCAO DE ANCIAES J. H. Compt. rend. Soc. de biol. 95; 313, 1926.
131. GAULTIER P. e LAPICCIRELLA. Bull. Acad. de méd. Paris. 97; 182, 1927.
132. SOLLMANN T. *Manual of Pharmacology.* London. 477, 1932.
133. NEGRO VAQUEZ E. Arch. de mal de l'app. digestif. 23; 983, 1933.
134. SHOHNDECKE e KALK. Cit. da NEGRO VAQUEZ (133).
135. PAL. Id.
136. BADYLKES. Id.
137. ROGER. Id.
138. RAHE. Id.
139. FOWET. Id.
140. HOCKET. Id.
141. ALPERN. Id.
142. DROUET P. L. e SIMONIN I. Bull. Acad. de méd., Paris 107; 31, 1932.
143. DROUET P. L. Arch. de mal. de l'app. digestif 23; 1025, 1933.
144. LUCCHESI G. e ZILIOLI E. Gior di clin med. 8; 789, 1935.
145. BERGAMI G. Bull. Soc. Biol. Sper. 2; 3, 1935
146. BELTRAMETTI L. e RETTANNI G. Gior. di clin. med. 17; 521, 1936.
147. GAUSS H. Journ. of. Am. Med. Ass. 112; 701, 1939.
148. CUSHING H. Bull. Johns Hopkins Hosp. 50; 137, 1932, e citato da WEIL (151).
149. LUNEDEI A. e LIESCH L. Riv. di clin. med. 36; 485, 1935.
150. SNAPPER I. Nederl. tydschr. v. geneesk. 91; 265, 1937. Riass. in Le Sang. 423, 1939.
151. WEIL O. Le Scapel 91; 792, 1938.
152. DODDS E. C., NOBLE R. L. e SMITH E. R. Lancet 2; 918, 1934.
153. DODDS E. C., HILLS G. M., NOBLE R. L. e WILLIAMS P. C. Lancet, 1, 1099, 1935.
154. DODDS E. C. e NOBLE R. L. Nature, London. 135; 788; 1935.
155. PENDE N. *Endocrinologia,* Vallardi. Ultima Edizione.
ID. *Patologia medica sintetica,* Vallardi, 1939.
156. SALMON A. Studium 23; 97, 1933.
157. KHAVINE. Cit. da SALMON (156).
158. GIFFIN H. Z. e ALLEN E. V. Am. J. M. Sc. 185; 1, 1933.

159. MEYER E. Cit. da SALMON (156).
160. IZQUIERDO J. e CANNON W. B. Am. J. Physiol. 89; 545, 1928.
161. CATEL W. e JEDAS M. Monatschr. f. Kinderh. 47; 301, 1930.
162. STEPHAN. Cit. da MICHELAZZI A. M. in Rassegna di terap. e pat. clin. 4; 611, 1932.
163. KOCHER A. Schweiz. mediz. Wchnsch. 53; 223, 1923.
164. FINZI, CIOFFI, GIBELLI, MANN. Cit. da PENDE (155).
165. MALATO M. T. Arch. per le sc. med. 62; 2, 1936.
166. FREUD J., LUWISCH D. e OESTREICHER F. Brit. M. J. 1; 1216, 1935.
167. DEMOLE M. Presse méd. 44; 543, 1936.
168. ALLODI A. e CIONINI R. Accad. di Med. Torino. Sed. 14 luglio 1934.
169. CIUFFINI. Cit. da MICHELAZZI A. M. in Rassegna di Terap. e pat. clin. 4; 611, 1932.
170. KOCHER T. Arch. f. Klin Chir. 87; 1908.
171. THADDEA. Cit. da MICHELAZZI A. M. in Rassegna di terap. e pat. clin. 4; 611, 1932.
172. ZONDECK. Krankheiten der endokrinen Drüsen Springer, Berlin 1927.
173. MANSFELD. Cit. da DELEONARDI. S. Riv. San. Sic. 22; 1031, 1934.
174. VAQUEZ. Cit. da MICHELAZZI A. M. in Rassegna di terap. e pat. clin. 4; 611, 1932.
175. BENCE e ENGEL. Id.
176. SCHOMENDEL. Id.
177. LEICHTENSTEIN. Id.
178. SCHÖMBERG. Ztschr. f. Kinderh. 38; 688, 1924.
179. ZEBROWSKI. Cit. da MICHELAZZI A. M. Rassegna di terap. e pat. clin. 4; 611, 1932.
180. FORMACEK e HASTOVEC. Id.
181. JANDELIRE. Id.
182. MEZINESCU. Id.
183. SCHERMANN S. I. Folia haemat. 41; 445, 1930.
184. LIMARZI L. A., KEETON R. W. e SEED L. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 36; 356, 1937.
185. KLEINER G. e RENYI VAMOS F. Deutsche med. Wchnschr. 64; 1144, 1938.
186. ALLODI A. e QUAGLIA. F. Arch. ital. d. mal. app. diger. 8; 201, 1939.

III.

CLINICA DELLE MALATTIE INFETTIVE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. G. CARONIA

Variazioni chimiche e fisiche del siero di sangue dei tifosi in rapporto alla terapia vaccinica

Nota III - Variazioni fisico-chimiche.

Dott. FRANCESCO RECCHIA
con la collaborazione della Dott.ssa A. FERRARI

In due Note precedentemente pubblicate (1) abbiamo riferito sulle variazioni chimiche che la reazione vaccinica induce nel siero di sangue dei tifosi, ed abbiamo preso in esame il comportamento del cloro, del glucosio, della colesterina e delle varie frazioni proteiche (azoto incoagulabile, proteine totali, albumine propriamente dette, globuline, rapporto albumine-globuline, euglobuline, pseudoglobuline prime, pseudoglobuline seconde). In questa Nota riferiamo sulle variazioni fisico-chimiche che nel siero di sangue degli ammalati di tifo si verificano sotto lo stimolo della vaccino-terapia usata per via endovenosa.

(1) F. RECCHIA. *Variazioni chimiche e fisiche del siero di sangue dei tifosi in rapporto alla terapia vaccinica.* Nota I. *Glicemia, cloruremia, colesterinemia.* Il Policlinico (Sez. Medica), 1939, n. 7. — Nota II. *Comportamento delle frazioni proteiche.* Il Policlinico, Ibid., n. 10.

Di ricerche fisico-chimiche nel sangue durante lo shock vaccinico sono degne di menzione alcune importanti osservazioni di Giuffrè sulla tensione superficiale e sul △ crioscopico che risulterebbero costantemente abbassati, nonchè sulla coagulabilità e la viscosità che, diminuite in un primo tempo, sarebbero aumentate in fine di reazione, e sulla conducibilità degli H-ioni che sarebbe aumentata, mentre sarebbe diminuita la riserva alcalina (stato di acidosi). Queste modificazioni, sempre secondo Giuffrè, non si troverebbero, o esisterebbero solo in modico grado, in soggetti sensibilizzati dalla infezione e non trattati specificamente con la terapia vaccinica.

Gerbasi ha preso in esame durante la reazione vaccinica la conducibilità elettrica, la tensione superficiale e l'indice refrattometrico del siero di sangue ed ha trovato quasi costantemente lieve aumento della conducibilità elettrica all'inizio della reazione, e diminuzione notevole all'acme, e comportamento variabile non caratteristico della tensione superficiale e dell'indice refrattometrico.

Prebil ha ricercato le variazioni della coagulabilità e del tasso di fibrina durante lo shock vaccinico, trovando più o meno ritardato il tempo di coagulazione, e generalmente diminuito il contenuto di fibrina.

Si tratta, come si vede, di ricerche frammentarie eseguite in circostanze diverse, e manca inoltre qualunque notizia sul comportamento della densità del siero di sangue, nonchè sul comportamento del tempo di emorragia durante lo shock vaccinico.

Per poter colmare le lacune ed avere un criterio unitario, abbiamo voluto raggruppare in un unico lavoro tutte le più importanti ricerche fisico-chimiche, eseguite nello stesso tempo in ogni singolo campione di sangue prelevato prima, durante e dopo la crisi vaccinica.

In ogni campione di sangue sono state pertanto ricercate: *la densità, la tensione superficiale, la viscosità, il △ crioscopico, la riserva alcalina, il pH* ed inoltre, a completamento delle ricerche effettuate sul siero, è stato determinato sul sangue in toto *il tempo di emorragia* e *il tempo di coagulazione.*

Poichè la quantità di sangue occorrente per tutte le ricerche era piuttosto notevole, a differenza di quanto abbiamo fatto per le precedenti ricerche chimiche, in cui sistematicamente, procedevamo a quattro prelievi di sangue: prima della vaccinazione, all'inizio della reazione (brivido), all'acme, alla defervescenza o remissione; in queste ci siamo limitati a studiare le variazioni fisico-chimiche in tre momenti della reazione: prima della vaccinazione, all'acme febbrile, alla defervescenza o remissione.

Data la mole delle ricerche e la necessità di un rapido espletamento, abbiamo usufruito della preziosa collaborazione della dott.ssa A. Ferrari, che ha determinato la densità e la tensione superficiale su tutti i campioni di sangue, ed in parte la viscosità ed il △ crioscopico.

Tecnica. — Per le ricerche abbiamo utilizzato infermi ricoverati nella nostra Clinica in cui la infezione tifoidea era accertata, oltre che clinicamente, anche attraverso emocultura o sierodiagnosi.

In tutti i casi è stato fatto uso, in dosi diverse, del vaccino lisizzato secondo Di Cristina e Caronia; la via di introduzione è stata sempre la endovenosa.

I metodi di laboratorio usati per le varie determinazioni sono quelli qui appresso citati e che, per brevità, non esponiamo nei dettagli.

Per la determinazione della *densità*, abbiamo fatto uso di un picnometro della capacità di 5 cc. di H_2O distillata tarato a 25° e di una bilancia di precisione elettrica; i valori venivano ricavati secondo la formula $\frac{P_1 - P}{P_2 - P}$ in cui P_1 corrisponde al peso del picnometro + il siero in esame, P corrisponde al peso del picnometro vuoto, P_2 corrisponde al peso del picnometro + acqua distillata. I valori ottenuti sono valori relativi all'acqua distillata.

Per la determinazione della *tensione superficiale*, abbiamo usato uno stalagmometro di Traube tarato per l'acqua distillata a 20° per 49, 24 gocce. Avendo eseguite le ricerche in estate a temperature superiori ai 20° siamo stati costretti a controllare per ogni singola esperienza la tensione superficiale dell'acqua distillata, ed abbiamo ricavati i valori dei vari campioni di sieri espressi in dine /cm. secondo la formula:

$$\eta = 72{,}8 \; . \; d \; . \; \frac{x\ (H_2O)}{y\ (\text{siero})}$$

in cui η = tensione superficiale; 72,8 = tensione superficiale dell'acqua distillata a 20°; d = densità del liquido in esame; x (H_2O) = numero delle gocce dello stalagmometro per l'acqua distillata; y (siero) = numero delle gocce dello stalagmometro per il siero in esame. I valori ricavati sono valori assoluti espressi in dine/cm.

Per la determinazione della *viscosità* abbiamo usato sempre uno stesso viscosimetro (Oswald) tarato per l'acqua distillata a 203'' a 35°. La determinazione veniva eseguita tenendo l'apparecchio immerso in una vasca contenente acqua mantenuta a 35° in termostato.

I valori venivano ricavati dal rapporto $\frac{\rho}{\rho'}$, in cui ρ rappresenta il numero dei secondi che impiega il siero a fuoriuscire dal viscosimetro, ρ' quello dell'acqua distillata che per le nostre ricerche è stato costante = 203''. I valori sono relativi all'acqua distillata.

Per la determinazione del $\triangle$ *crioscopico* ci siamo serviti di un micro Bechmann. I valori riportati sono assoluti.

Per la determinazione dalla *riserva alcalina* ci siamo serviti di un apparecchio di Van Slyke, ottenendo valori assoluti.

Per la determinazione del *pH* abbiamo usato un nuovo modello di potenziometro di Hellige, che permette la determinazione mediante elettrodi a chinidrone e a calomelano fino a pH = 8 e che consente un limite di errore fino a 0,02.

Per il *tempo di coagulazione* abbiamo adottato il metodo di Sahli; per il *tempo di stillicidio* quello di Duke.

Il controllo dei metodi di laboratorio adoperati durante le nostre ricerche lo abbiamo ottenuto eseguendo i medesimi esperimenti su sieri di individui sicuramente sani (medici, inservienti) e paragonando poi i risultati con quelli ottenuti da altri ricercatori che hanno sperimentato su casi normali, adottando gli stessi metodi.

I vari campioni di sangue prelevati da una vena del gomito, venivano raccolti in provette e lasciati sierare a temperatura ambiente; il sangue che doveva servire per la determinazione del pH e della riserva alcalina veniva preso a parte mediante una apposita puntura di vena praticata senza stasi, con aghi da salasso paraffinati e in connessione con un tubo di gomma ripieno di olio di paraffina e pescante in un provettone contenente olio di paraffina; in tal modo il sangue non aveva alcun contatto con l'aria. Si lasciava sierare anche questo sangue a temperatura ambiente e poi sul siero si determinavano i valori del pH e della R.A.

Per il tempo di stillicidio si pungeva con ago di Frank il polpastrello del dito medio e si asciugavano le gocce di sangue che sgorgavano liberamente dal piccolo taglio, ogni 10'' mediante carta bibula.

Per il tempo di coagulazione si prelevavano mediante pipetta 20 gocce di sangue appena sgorgato dalla vena e si versavano in un vetrino da orologio che veniva tenuto in ambiente caldo-umido (in una capsula di Petri sul cui fondo era stato disposto un foglio di carta bibula imbevuto di acqua tiepida e che veniva mantenuta a 37° poggiando la capsula su una lamina riscaldata).

Per i casi normali che ci sono serviti da controllo, abbiamo prelevato il sangue una sola volta al mattino a soggetto digiuno da almeno otto ore.

Per i casi di studio (infermi malati di tifo) i prelievi di sangue sono stati sempre effettuati in tre tempi per ogni singolo caso: prima della vaccinazione, all'acme febbrile (circa un'ora dopo l'introduzione del vaccino), alla defervescenza o remissione. Il primo prelievo veniva eseguito ad infermo mantenuto digiuno da almeno otto ore, e che restava in tale stato fino all'acme febbrile, tempo in cui si procedeva al secondo prelievo. Per il terzo prelievo, che veniva eseguito il giorno dopo, l'infermo era mantenuto digiuno da almeno otto ore.

Per tutte le esperienze abbiamo usata vetreria neutra, accuratamente pulita ed asciugata.

Tutte le ricerche per ogni singolo caso venivano espletate in meno di 36 ore.

CASISTICA.

Caso I. — P.D., a. 16, entrato in clinica il 17 luglio 1939 in 8° g. di m. Tifo grave. Emocultura: posit. per il b. di Eberth. Sierodiagnosi: posit. per il tifo 1:50.

Vaccinato due volte in 9° e in 15° g. di m. rispettivamente con cc. 0,25 e 0,30 di vaccino per via endovenosa.

Le ricerche furono effettuate durante la seconda crisi vaccinica che determinò per crisi la guarigione.

	Densità	Viscos.	Tens. sup.	Criosc.	pH.	Ris Alc	T. emorragia	T. coagulaz.
A.V.	1027	1.57	0.66	— 0.49	7.64	59.3	2' 30''	56''-4' 18''
A.	1026	1.43	0.67	— 0.50	7.58	55.2	2' 40''	1' 15''-7' 5''
D.	1027	1.57	0.66	— 0.49	7.76	62.7	3' 10''	2' 35''-6' 40''

Caso II. — C.E. a. 11, entrato in Clinica il 19 luglio 1939 in 10° g. di m. Tifo gravissimo. Accolto in Clinica con diagnosi di polmonite lobare si ebbe il sospetto che

potesse trattarsi di una infezione mista, polmonite e tifo. L'emocultura, praticata in 14° g. di m. quando i segni obbiettivi denotavano una risoluzione del processo pneumonico, risultò posit. per il b. di Eberth. Vaccinato due volte, in 15° e in 20° g. di m. rispettivamente con cc. 0,20 e 0,30 di vaccino per via endovenosa.

Le esperienze furono condotte durante la seconda crisi vaccinica, che determinò per crisi la guarigione.

	Densità	Viscos.	Tens. sup.	Criosc.	pH.	Ris Alc.	T. emorragia	T. coagulaz.
A.V.	1026	1.43	0.67	— 0.50	7.81	54.1	1' 50"	2' 30"-6' 15"
A.	1025	1.40	0.67	— 0.52	7.58	44.7	4' 20"	3' 45"-8' 5"
D.	1026	1.43	0.68	— 0.50	7.80	56.0	3' 20"	2' 35"-9' 30"

Caso III. — M.P. a. 18, entra in Clinica il 23 luglio in 6ª g. di m. Tifo di media gravità. Emocultura: posit. per il b. di Eberth. Sierodiagnosi: posit. per il tifo 1:50. Vaccinato tre volte: in 8°, 10°, 12° g. di m. con dosi progressivamente crescenti di vaccino: cc. 0.25, 0.30, 0.40 per via endovenosa. Guarigione per crisi in 13° g. di m.

Le ricerche coincisero con la crisi vaccinica risolutiva:

	Densità	Viscos.	Tens. sup.	Criosc.	pH.	Ris Alc.	T. emorragia	T. coagulaz.
A.V.	1026	1.43	0.67	— 0.50	7.70	58.2	2'	3' 58"-8' 42"
A.	1027	1.57	0.66	— 0.50	7.68	54.1	1' 10"	1' 25"-8' 30"
D.	1026	1.43	0.68	— 0.48	7.79	61.7	1' 20"	1' 20"-8' 7"

Caso IV. — P.C., a. 33, entra in Clinica il 7 agosto 1939 in 10° g. di m. Tifo gravissimo. Emocultura; posit. per il b. di Eberth. Sierodiagnosi: posit. per il tifo 1:200. Vaccinato 4 volte: in 11°, 13°, 15°, 17° g. di m. con dosi progressivamente crescenti di vaccino per via endovenosa: 0.20, 0.30, 0.40, 0.40 cc.

Le esperienze furono condotte durante la quarta crisi vaccinica che determinò la guarigione.

	Densità	Viscos.	Tens. sup.	Criosc.	pH.	Ris Alc.	T. emorragia	T. coagulaz.
A.V.	1029	1.46	0.67	— 0.51	7.65	60.7	3' 40"	2' 50"-9'
A.	1026	1.43	0.66	— 0.51	7.62	53.2	1' 30"	3' 30"-6' 45"
D.	1024	1.47	0.656	— 0.51	7.74	62.3	3' 50"	3' 30"-9'

Caso V. — C. C., a. 29, entra in Clinica l'8 agosto 1939 in 8° g. di m. Tifo di media gravità. Emocultura: posit. per il b. di Eberth. Sierodiagnosi: posit. per tifo 1:200; negat. per parat. A e B e brucellosi.

Vaccinato quattro volte: in 9°, 12°, 14° e 17° g. di m. con dosi progressivamente crescenti di vaccino: 0.20, 0.20; 0.30; 0.40.

Le esperienze sono state condotte durante la prima crisi vaccinica.

	Densità	Viscos.	Tens. sup.	Criosc.	pH.	Ris Alc.	T. emorragia	T. coagulaz.
A.V.	1023	1.30	0.66	— 0.50	7.60	51.3	1' 50"	2' 35"-7'
A.	1022	1.30	0.64	— 0.50	7.55	48.5	2' 40"	3' 45"-7' 10"
R.	1024	1.29	0.67	— 0.51	7.67	53.2	2' 45"	3' 15"-7' 25"

Caso VI. — A. M., a. 17. Entra in Clinica il 29 luglio in 5° g. di m. Tifo gravissimo. Emocultura: posit per il b. di Eberth. Sierodiagnosi: negat. per tifo, parat. A e B e brucellosi.

Vaccinata sei volte: in 8°, 12°, 17°, 21°, 25°, 29° g. di m. con dosi progressivamente crescenti di vaccino per via endovenosa: 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.50, 0.50.

La guarigione avviene dopo la sesta iniezione di vaccino.

Le esperienze furono condotte durante la prima crisi vaccinica.

	Densità	Viscos.	Tens. sup	Criosc.	pH.	Ris Alc.	T. emorragia	T. coagulaz.
A.V.	1029	1.55	0.66	— 0.51	7.60	49.4	2'	1' 35''-8' 30''
A.	1029	1.56	0.69	— 0.50	7.72	48.5	1' 20''	4' 30''-8' 50''
R.	1027	1.38	0.69	— 0,40	7.68	50.4	1' 30''	3' 30''-8' 55''

Caso VII. — C. A. a. 18. Entra in Clinica in 23° g. di m. Tifo gravissimo. Emocultura: posit. per il b. di Eberth. Sierodiagnosi: posit. per il tifo 1:200.

Vaccinata 4 volte: in 24°, 27°, 30°, 34° g. di m. con dosi crescenti di vaccino: cc. 0.20, 0.20, 0.30, 0.40.

Le esperienze furono eseguite durante la seconda crisi vaccinica.

	Densità	Viscos.	Tens. sup.	Criosc.	pH.	Ris Alc.	T. emorragia	T. coagulaz.
A.V.	1026	1.48	0.67	— 0.50	7.42	32.9	2' 10''	3' 30''-10' 10''
A.	1028	1.64	0.66	— 0.51	7.44	32.0	1' 20''	4' - 7' 30''
R.	1027	1.41	0.68	— 0.49	7.52	44.2	2'	3' 40''- 9' 30''

Caso VIII. — J. M., a. 23. Entra in Clinica il 21 lugiio 1939 in 10° g. di m. Tifo gravissimo. Emocultura: posit. per il b. di Eberth. Sierodiagnosi: posit. per il tifo 1:50.

Vaccinato sei volte: in 11°, 13°, 15°, 18°, 20°, 23° g. di m. con dosi crescenti di vaccino per via endovenosa: cc. 0.20, 0.30, 0.30, 0.30, 0.40, 0.40.

In questo caso la prima introduzione di vaccino, per tutta la durata della elevazione termica che è stata protratta, ha prodotto agitazione e delirio. Le nostre esperienze furono effettuate durante la prima crisi vaccinica.

	Densità	Viscos.	Tens. sup	Criosc.	pH.	Ris Alc.	T. emorragia	T. coagulaz.
A.V.	1087	2.08	0.60	— 0.50		47.2	4'	3' 5''- 9' 19''
A.	1089	2.23	0.59	— 0.55		41.9	8'	4' 15''-15' 30''
R.	1096	1.94	0.62	— 0.45		48.5	3' 50''	3' 30''- 8' 45''

Caso IX. — D.C.M., a. 15. Entra in Clinica il 31 luglio 1939 in 6° g. di m. Tifo di media gravità, che si è però dimostrato particolarmente resistente alla vaccinoterapia. Sierodiagnosi: posit. per il parat. B 1:100.

Vaccinato otto volte: in 11°, 15°, 22°, 27°, 30°, 32°, 35°, 38° g. di m. Le ricerche furono condotte durante la prima e la seconda crisi vaccinica.

Prima vaccinazione

	Densità	Viscos.	Tens. sup.	Criosc.	pH.	Ris Alc.	T. emorragia	T. coagulaz.
A.V.	1028	1.65	0.64	— 0.49	7.67	54.1	2' 20''	3' 45''- 9' 50''
A.	1028	1.65	0.63	— 0.49	7.59	48.5	1'	3' 10''- 7'
R.	1025	1.48	0.63	— 0.49	7.67	53.2	1' 50''	3' 50''- 7' 15''

Seconda vaccinazione

	Densità	Viscos.	Tens. sup.	Criosc.	pH.	Ris Alc.	T. emorragia	T. coagulaz.
A.V.	1026	1.35	0.65	— 0.50	7.63	56.4	1' 50''	3' 30''-11'
A.	1024	1.34	0.65	— 0.50	7.56	54.1	2' 20''	1' 45''- 9'
R.	1024	1.32	0 67	— 0.50	7.75		2' 30''	2' 30''- 7' 20''

TABELLA RIASSUNTIVA DELLE RICERCHE

Casi	G m.	vacc.	dens.	visc.	tens sup.	criosc.	pH	Ris. alc.	t. emorr.	t. coagulaz.
1	15°	2° AV	1027	1.57	0.66	- 0.49	7.64	59.3	2′ 30″	56″ - 4′ 18″
		A	1026	1.43	0.67	- 0.50	7.58	55.2	2′ 40″	1′ 15″ - 7′ 5″
		D	1027	1.57	0.66	- 0.49	7.76	62.7	3′ 10″	2′ 35″ - 6′ 40″
2	20°	2° AV	1026	1.43	0.67	- 0.50	7.81	54.1	1′ 50″	2′ 30″ - 6′ 15″
		A	1025	1.40	0.67	- 0.52	7.58	44.7	4′ 20″	3′ 45″ - 8′ 5″
		D	1026	1.43	0.68	- 0.50	7.80	56.0	3′ 20″	2′ 35″ - 9′ 30″
3	12°	3° AV	1026	1.43	0.67	- 0.50	7.70	58.2	2′	3′ 58″ - 8′ 42″
		A	1027	1.57	0.66	- 0.50	7.68	54.1	1′ 10″	1′ 25″ - 8′ 30″
		D	1026	1.43	0.68	- 0.48	7.79	61.7	1′ 20″	1′ 20″ - 8′ 7″
4	17°	4° AV	1029	1.46	0.67	- 0.51	7.65	60.7	3′ 40″	2′ 50″ - 9′
		A	1026	1.43	0.66	- 0.51	7.62	53.2	1′ 30″	3′ 30″ - 6′ 45″
		D	1024	1.47	0.656	- 0.51	7.74	62.3	3′ 50″	3′ 30″ - 9′
5	9°	1° AV	1023	1.30	0.66	- 0.50	7.60	51.3	1′ 50″	2′ 35″ - 7′
		A	1022	1.30	0.64	- 0.50	7.55	48.5	2′ 40″	3′ 45″ - 7′ 10″
		R	1024	1.29	0.67	- 0.51	7.67	53.2	2′ 45″	3′ 15″ - 7′ 25″
6	8°	1° AV	1029	1.55	0.66	- 0.51	7.60	49.4	2′	1′ 35″ - 8′ 30″
		A	1029	1.56	0.69	- 0.50	7.72	48.5	1′ 20″	4′ 30″ - 8′ 50″
		R	1027	1.38	0.69	- 0.40	7.68	50.4	1′ 30″	3′ 30″ - 8′ 55″
7	27°	2° AV	1026	1.48	0.67	- 0.50	7.42	32.9	2′ 10″	3′ 30″-10′ 10″
		A	1028	1.64	0.66	- 0.51	7.44	32.0	1′ 20″	4′ - 7′ 30″
		R	1027	1.41	0.68	- 0.49	7.52	44.2	2′	3′ 40″ - 9′ 30″
8	11°	1° AV	1087	2.08	0.60	- 0.50	—	47.2	4′	3′ 5″ - 9′ 19″
		A	1089	2.23	0.59	- 0.55	—	41.9	8′	4′ 15″-15′ 30″
		R	1096	1.94	0.62	- 0.45	—	48.5	3′ 50″	3′ 30″ - 8′ 45″
9	11°	1° AV	1028	1.65	0.64	- 0.49	7.67	54.1	2′ 20″	3′ 45″ - 9′ 50″
		A	1028	1.65	0.63	- 0.49	7.59	48.5	1′	3′ 10″ - 7′
		R	1025	1.48	0.63	- 0.49	7.67	53.2	1′ 50″	3′ 50″ - 7′ 15″
9-bis	15°	2° AV	1026	1.35	0.65	- 0.50	7.63	56.4	1′ 50″	3′ 30″-11′
		A	1024	1.34	0.65	- 0.50	7.56	54.1	2′ 20″	1′ 45″ - 9′
		R	1024	1.32	0.67	- 0.50	7.75	—	2′ 30″	2′ 30″ - 7′ 20″
Caso normale N. 1			1030	1.30	0.66	- 0.53	7.63	63.6	1′ 50″	1′ 35″-10′ 40″
Caso normale N. 2			1029	1.24	0.65	- 0.54	7.61	61.6	1′ 30″	2′ 10″-10′ 5″

NOTA. — Spiegazione delle abbreviazioni: g. m. = giornata di malattia; vacc. = vaccinazione; dens. = densità; visc. = viscosità; tens. sup. = tensione superficiale; criosc. = crioscopia; ris. alc. = riserva alcalina; t. emorr. = tempo di emorragia; t. coagulaz. = tempo di coagulazione; AV = ante-vaccino; A = acme febbrile; D = defervescenza; R = remissione.

Considerazioni.

Lo studio delle variazioni fisico-chimiche durante lo shock vaccinico riguarda complessivamente 9 soggetti affetti da infezione eberthiana, e due casi normali presi come controlli.

In uno dei casi in istudio le ricerche furono ripetute due volte in coincidenza a differenti crisi vacciniche. In quattro casi: N. 5, 6, 8, 9, le ricerche furono eseguite durante la prima crisi vaccinica; in quattro casi: N. 1, 2, 7, 9-bis, durante la seconda; e nei casi 3 e 4 rispettivamente alla terza e quarta vaccinazione. In quattro casi: N. 1, 2, 3, 4 le ricerche coincisero con la crisi vaccinica risolutiva, cioè con la guarigione per crisi dell'infezione tifoidea nei soggetti in istudio.

Volendo fare la disamina dei singoli casi, dobbiamo prendere in considerazione singolarmente il comportamento dei vari indici nei tre momenti in cui abbiamo suddiviso lo shock vaccinico: ante-vaccinazione; acme febbrile; remissione o defervescenza.

Densità. — Prima della vaccinazione: Quasi costante diminuzione; i valori oscillano da un minimo di 1023 a un massimo di 1029, con tendenza a valori più alti nelle forme più gravi (valori normali 1029-1030). Nel caso N. 8, studiato in prima vaccinazione, forma gravissima, dimostratasi resistente al vaccino al quale reagì in maniera del tutto particolare (delirio, iperpiressia, vomito insistente), abbiamo ottenuto un valore di densità altissimo 1087; in questo caso tutti gli altri indici ricercati si discostano nettamente dai valori normali.

All'acme: Comportamento incostante; rispetto ai valori ottenuti prima della vaccinazione a volte rimane immutata (casi 6 e 9) a volte aumenta (casi 3, 7, 8), a volte diminuisce (casi 1, 2, 4, 5, 9-bis).

Alla defervescenza o remissione: Comportamento incostante; si ottengono lievi aumenti o diminuzioni sia rispetto ai valori A.V., sia rispetto ai valori dell'A. Non è possibile intravedere un rapporto nè con la giornata di malattia, nè con la gravità del caso, nè con la crisi vaccinica risolutiva.

Viscosità. — Prima della vaccinazione: Netto e il più delle volte spiccato aumento; i valori espressi in dine/cm. oscillano da un minimo di 1,30 (caso N. 5), ad un massimo di 1,65 (valori normali 1,24-1.30). La viscosità più alta si è avuta nel caso N. 8.

All'acme: Comportamento incostante; pur restando più alta dei valori normali rispetto a quelli ottenuti nella fase A.V., a volte aumenta (casi 3, 6, 7, 8), a volte diminuisce (casi 1, 2, 4, 5, 9-bis), solo in due casi resta immutata (casi 5, 9).

Alla defervescenza o remissione: Diminuzione sia rispetto ai valori iniziali sia rispetto ai valori dell'A. in tutti quei casi in cui la crisi vaccinica non è quella definitiva (casi 5, 6, 7, 8, 9, 9-bis); aumento rispetto ai valori dell'acme e ritorno ai valori iniziali nei casi in cui la crisi vaccinica determina la guarigione della malattia (casi 1, 2, 3, 4). Il caso N. 3, che pure è

uno di quei casi in cui le ricerche furono condotte durante la crisi risolutiva, fa eccezione a tale comportamento nei riguardi dell'A., perchè invece di un abbassamento si è avuto un aumento, con ritorno nella fase definitiva al valore iniziale.

Tensione superficiale. — *Prima della vaccinazione*: Quasi immodificata rispetto al normale; i valori oscillano da un minimo di 0,64 a un massimo di 0,67 (valori normali 0,65-0,66); solo nel caso N. 8 abbiamo ottenuto un valore di 0,60.

All'acme: Comportamento pressochè immutato sia rispetto ai valori normali sia rispetto ai valori iniziali; rispetto a questi ultimi o non si verifica alcuna variazione (9-bis, 2) o, se variazione esiste, è nell'ordine di 0,01 in più o in meno; solo in un caso (N. 6), nell'ordine di 0,03.

Alla defervescenza o remissione: Aumento rispetto ai valori iniziali quasi nella totalità dei casi; comportamento incostante rispetto ai valori dell'A.

△ *Crioscopico.* — *Prima della vaccinazione*: Costante aumento; i valori oscillano da — 0,51 a — 0,49 (valori normali — 0,54, — 0,54).

All'acme: Abbassamento costante nella quasi totalità dei casi gravi (1, 2, 7, 8), valori pressochè immodificati nei casi di modica gravità.

Alla defervescenza o remissione: Ritorno quasi costante ai valori A.V. (casi 1, 2, 4, 9, 9-bis) o a valori pressochè uguali (casi 2, 5, 7); solo in due casi (N. 6 e 8) si sono avuti valori più alti: il primo di questi casi non presentò alcuna gravità, il secondo fu il suddetto caso gravissimo che alla introduzione di vaccino reagì assai intensamente.

pH. — *Prima della vaccinazione*: Comportamento non caratteristico; i valori oscillano da 7,42 a 7,81 (valori normali 7,61-7,63).

All'acme: Diminuzione costante e notevole, tranne in due casi: il N. 7 in cui si ebbe un modico aumento di 0,02 e il N. 6 in cui l'aumento fu di 0,12.

Alla defervescenza o remissione: Aumento costante sia rispetto ai valori dell'A. (in cui abbiamo ottenuto spostamento verso l'acidosi), sia rispetto ai valori iniziali.

Riserva alcalina. — *Prima della vaccinazione*: Costante netta diminuzione; i valori oscillano da 32,9 a 60,7 (valori normali 61,6-63-6) con spiccata tendenza ai valori più bassi per i casi più gravi.

All'acme: Costante notevole abbassamento; tale abbassamento, oltre a mantenersi sempre inferiore ai valori normali, scende anche al di sotto di quello ottenuto prima della vaccinazione. In linea di massima l'abbassamento più notevole di questo indice si ottiene in quei casi in cui la vaccinazione coincide con la crisi vaccinica risolutiva (1. 2, 3, 4).

Alla defervescenza o remissione: Costante aumento, sia rispetto all'abbassamento dei valori dell'A., sia rispetto ai valori A.V.; tale aumento è

stato molto più spiccato nei quattro casi in cui la nostra indagine ha coinciso con la crisi vaccinica risolutiva, raggiungendo i valori normali.

Tempo di stillicidio. — Prima della vaccinazione: Aumentato; i valori oscillano tra un minimo di 1'50'' ed un massimo di 4' (valori normali 1'30''-1'50''). I valori più alti si sono ottenuti per i casi più gravi.

All'acme: Comportamento incostante; a volte notevole aumento (caso N. 8 fino a 8', caso N. 2 fino a 4'15''), a volte diminuzione.

Alla defervescenza o remissione: Comportamento incostante, sia rispetto ai valori della'A. sia rispetto ai valori A.V.

Tempo di coagulazione. — Prima della vaccinazione: Netto ritardo del tempo di inizio della coagulazione, seguito da accorciamento del tempo necessario alla coagulazione totale. I valori ottenuti per l'inizio oscillano tra 2'30'' e 3'58'' (valori normali 1'35'', 2'10'); solo in due casi questi valori sono stati normali (N. 1 e 6). I valori ottenuti per la coagulazione totale oscillano tra un minimo di 4'18'' ad un massimo di 11' con una media di valori intorno a 9' (valori normali 10'5'', 10'40'').

All'acme: Quasi costante aumento nel ritardo dell'inizio della coagulazione, ritardo che è più spiccato nei casi gravi; solo in due casi abbiamo constatato una diminuzione. Valori incostanti abbiamo ottenuto per la coagulazione totale che in un caso è avvenuta dopo 15'30''. È da notare che il sangue prelevato dalle vene dai casi N. 3, 6, 8 e raccolto in provette in questa fase della reazione vaccinica è rimasto fluido, essendo mancata la completa coagulazione in provetta (1).

Alla defervescenza o remissione: Comportamento incostante del tempo di coagulazione sia rispetto ai valori iniziali che a quelli dell'A.

In conclusione, i risultati dei vari esperimenti degli indici fisico-chimici del siero di sangue negli ammalati di tifo durante lo shock vaccinico si possono compendiare come segue:

a) La densità, che già prima dell'intervento terapeutico non presenta variazioni notevoli rispetto ai controlli, anche durante e dopo la crisi vaccinica si comporta senza alcuna costante caratteristica.

b) La viscosità, che risulta sempre aumentata in tutti i casi di studio in paragone dei casi normali, sotto lo stimolo vaccinico subisce variazioni incostanti e contradditorie all'acme della reazione, mentre alla fase ultima pare assuma un andamento caratteristico: diminuisce in tutti quei casi in cui si ha remissione della temperatura non seguita da immediata guarigione; ritorna ai valori iniziali (A. V.) in quei casi in cui si ha defervescenza e quindi guarigione definitiva.

c) La tensione superficiale, che prima della terapia vaccinica, non

(1) Su questo fenomeno, constatato anche altre volte durante le ricerche precedenti, ci ripromettiamo di indagare, studiando il comportamento della fibrina, del calcio, del magnesio, del potassio.

presenta modificazioni rispetto ai valori dei controlli, in tutti i casi studiati subisce modico aumento alla fine della reazione.

d) La crioscopia dà in tutti i casi di tifo valori più alti di quelli ottenuti per i controlli; subisce un abbassamento all'acme solo per i casi gravi; ritorna ai valori primitivi (A. V.) alla fine della reazione.

e) Il pH, che non pare sia influenzato in maniera caratteristica dall'infezione tifoidea, all'acme della reazione vaccinica si sposta nettamente verso l'acidosi, per poi risalire e superare anche, alla fine della reazione, i valori iniziali (alcalosi).

f) La riserva alcalina, che nella infezione tifoidea pare sempre e in tutti i casi diminuita, con valori più bassi per i casi più gravi, subisce all'acme della reazione un ulteriore abbassamento, e alla fine della reazione un costante notevole aumento che supera i valori iniziali (A. V.).

Tale aumento raggiunge il massimo nei casi in cui la crisi vaccinica in esame coincide con la guarigione definitiva dell'ammalato.

g) Il tempo di stillicidio o emorragia, tranne un certo costante ritardo iniziale prima della vaccinazione, non presenta nelle fasi successive variazioni costanti e caratteristiche.

h) Il tempo di coagulazione, che nel tifo si presenta ritardato per quanto riguarda l'inizio della coagulazione, è accorciato per quanto riguarda la coagulazione totale; all'acme febbrile l'inizio è ancor più ritardato, ma ciò solo per i casi gravi e gravissimi; per il resto della reazione il comportamento è incostante e a volte contradditorio.

Dall'insieme delle esperienze si desume che la vaccino-terapia antitifica, usata per via endovenosa apporta all'organismo notevoli perturbamenti nel suo equilibrio fisico-chimico.

Tra tutti gli indici quelli che, a nostro parere, assurgono a notevole importanza per costanza ed entità, sono quelli riguardanti il comportamento del pH e della riserva alcalina. Variazioni che indicano un perturbamento grave dell'equilibrio acido-basico del sangue, specie all'acme della reazione vaccinica in cui si ha un vero stato di acidosi. Stato di acidosi tanto più grave in quanto alla notevole riduzione della R. A. si accompagna un abbassamento del pH, il che, indicando uno stato di *acidosi scompensata*, sta a significare che in quella fase della reazione vaccinica si verifica anche un'alterazione dei normali poteri di regolazione (polmoni, reni = « sostanze tamponi »). A spiegare lo stato di acidosi, allo stato odierno delle nostre conoscenze, non possiamo con sicurezza affermare se trattasi di acidosi non gassosa (per presenza nel sangue di quantità esagerata di acidi organici, dovuti sia a formazione anormale, sia a difetto di eliminazione), o di acidosi gassosa (per aumento anormale di acido carbonico nel sangue). Molto probabilmente entreranno in gioco entrambi i fattori.

Queste alterazioni a noi sembrano particolarmente importanti, perchè non può escludersi che la durata ed entità della reazione vaccinica ed il tempo maggiore o minore durante cui si prolunga lo stato di acidosi possano, in rapporto alla vitalità dei bacilli in tale ambiente, spiegarci come in alcuni casi basti una sola iniezione di vaccino a dare la guarigione definitiva

e come in tutti i casi la guarigione si ottenga sempre per crisi. Ciò d'altra parte non è in contrasto con la ipotesi della desensibilizzazione avanzata dal Di Cristina, nè con i risultati delle nostre precedenti ricerche, entrando sempre in giuoco le variazioni dell'equilibro colloidale.

RIASSUNTO.

L'A., continuando le sue ricerche sul meccanismo di azione della vaccino-terapia nell'infezione tifoidea, ha studiato su nove ammalati di tifo il comportamento delle costanti fisico-chimiche del siero di sangue (densità, tensione superficiale, viscosità, crioscopia, pH, riserva alcalina) ed il tempo di emorragia e di coagulazione.

Dai risultati ottenuti si può rilevare che la vaccinazione, specie all'acme della reazione, apporta perturbamento su tutti gli indici studiati, e più particolarmente sul pH e sulla riserva alcalina.

L'A. avanza l'ipotesi che la durata della crisi vaccinica e dello stato di acidosi possano avere notevole importanza nel determinismo della guarigione del tifo mediante la vaccino-terapia endovenosa, guarigione che avviene quasi sempre per crisi. Questa ipotesi, secondo l'A., è in armonia con le ipotesi del Di Cristina circa il diretto rapporto tra le variazioni dell'equilibrio dei colloidi e i processi di desensibilizzazione.

Roma, li 20 ottobre 1939-XVII.

BIBLIOGRAFIA.

Caronia G. La Pediatria, 1926.
Di Cristina. La Pediatria, 1926.
Guboli. La Pediatria, 1927.
Giuffrè La Pediatria, 1927
Guillaume. *De la sensibilisation.* Edit. Doin, Paris, 1934.
Pasteur Valery-Radot. *L'Anafilaxie expérimentale et humaine. Edit. Masson,* Paris 1937.
Prebil. La Pediatria, 1930.
Recchia F. Il Policlinico, sez. medica, 1939, n. 7.
Id. Il Policlinico, sez. Medica, 1939, n. 10.

IV.

Istituto di Medicina del Lavoro
R. Università di Napoli
diretto dal prof. Nicola Castellino

Il metabolismo basale negli ipertesi.

Dott. Ezio Coppa, aiuto e docente

Il metabolismo basale nell'ipertensione è stato più volte oggetto di studi da parte di numerosi AA. Lo scopo di tali ricerche non è stato soltanto quello di stabilire il tasso limite della produzione di calore, al livello del quale non si registra che il funzionamento cellulare, quale pura constatazione da aggiungere ai rilievi clinici, sibbene quello di cercare di risalire a qualche cosa di più importante agli effetti del riconoscimento patogenetico della sindrome ipertensiva; vale a dire si è cercato di vedere se a traverso lo studio del metabolismo basale poteva darsi alla patogenesi della ipertensione una interpretazione che servisse di appoggio a questa o quella teoria ancora oggi si dividono il campo. Se non che i risultati ottenuti non sono stati concordi: Boothby e Sandiford (1) trovavano metabolismo basale normale nell'89 % dei casi di ipertensione; nell'11 % gli scambi erano invece appena più alti della norma. Anche Barach e Draper (2) su 16 casi di ipertensione hanno constatato M. B. normale in 14 individui. Invece Margreth (3) l'avrebbe trovato per lo più aumentato e in un caso tale aumento ha raggiunto il 67 %.

È superfluo dire che nei casi di aumento si è posto il quesito se esso era dovuto ad iperadrenalinemia, cui sarebbe stata addebitata l'ipertensione, secondo la teoria di Vaquez, Josué, Schur, Weisel ed altri: anzi seguendo questa teoria si è pensato ad un ipersurrenalismo persino nei casi di glomerulonefrite acuta. Vale però aggiungere subito che E. Frank e Kretschmer *hanno dimostrato* che *il contenuto in adrenalina nel sangue degli ipertesi è normale*. Ciò non toglie che l'adrenalina possa o debba in realtà entrare in gioco nel meccanismo delle ipertensioni, ma in quanto attraverso certi squilibri umorali che riguarderebbero soprattutto la colesterina nel sangue (Westphal, M. Schmidtmann e altri) (4) si determinerebbe nell'organismo una ipersensibilità all'adrenalina.

Allo studio di questi squilibri umorali nell'ipertensione hanno portato un notevole contributo C. Carrière e Claude Huriez (5). Questi AA. hanno studiato le principali proprietà fisico-chimiche degli ipertesi (ipertensione arteriosa permanente ed hanno stabilito che esistono tra variazioni umorali e variazioni tensionali dei legami stretti, e differenze tra le formule umorali dell'ipertensione e le diverse nefriti; che la formula biologica della ipertensione si oppone punto a punto a quella della nefrosi lipoidica, e che vi è opposizione assoluta tra la sindrome umorale delle ipertensioni e il morbo di Addison.

Quindi esiste specificità delle variazioni umorali nel corso dei processi tensivi i più differenti.

In base a tali ricerche l'origine endocrina e più specialmente surrenalica di queste turbe tensionali ed umorali si impone secondo questi AA.

In 105 individui con 2000 determinazioni fisico-chimiche è stato loro facile raggruppare una formula biologica schematica delle perturbazioni umorali. Questa formula riflette le modificazioni profonde di tutti i metabolismi presso gli ipertesi ed obbiettiva specialmente la trasformazione capitale del loro equilibrio lipido-protidico. Il sangue degli ipertesi è anormalmente ricco nei suoi principali costituenti chimici, ma questo eccesso sembra agli AA. sempre elettivo da un doppio punto di vista. Essi oppongono i valori quasi normali dell'azotemia e della cloremia di questi malati ed i valori alquanto aumentati nel plasma dei glucidi, alle modificazioni profonde nel metabolismo dei lipidi e dei protidi. Insistono particolarmente sulle anomalie delle ripartizioni dei prodotti di ciascun metabolismo. L'aumento della colesterinemia supera quello della massa totale dei lipidi e ugualmente l'iperserinemia è più marcata della iperprotidemia totale.

Queste modificazioni condizionano l'aumento della densità e della viscosità sanguigna e serica. Carrière e Huriez non credono che queste perturbazioni del sangue e del siero degli ipertesi, malgrado la loro nettezza, siano capaci di scatenare il processo ipertensivo, aggravando il lavoro miocardico o modificando lo scorrimento del sangue nei vasi. Essi considerano queste anomalie fisiche colle intermediarie tra le turbe del metabolismo umorale e i centri regolatori della tensione arteriosa. Essi accordano un posto tutto speciale all'aumento della tensione oncotica del siero nel corso della ipertensione arteriosa permanente.

Sta di fatto che oggi la maggioranza degli autori ritiene che l'ipertensione, qualunque sia la causa che la determini, o per meglio dire qualunque sia lo stato morboso in cui si riscontri, si determini attraverso un unico meccanismo fisiopatologico e cioè attraverso un aumento del tono delle arteriole.

Non è questo il luogo di esporre come e perchè si sia giunti a questa conclusione; ci allontaneremmo troppo dal nostro argomento.

Queste considerazioni però valgono a giustificare il perchè di questo lavoro.

Il metabolismo basale rappresenta una vera costante fisiologica caratteristica per ciascun individuo, che nella grande maggioranza dei casi, negli individui normali da 20-40 anni di sesso mascolino, non va oltre i limiti di — 10 a + 10 %, e che tuttavia non si può considerare senz'altro patologico se pur raggiunge i — 15 o + 15 %, (in quanto, come giustamente osservano Labbé e Stévenin (6), non bisogna dare, come è per la maggior parte dei metodi di laboratorio, un valore assoluto alle cifre). Ma esso subisce delle variazioni assai marcate in rapporto all'età, al sesso, alle condizioni di alimentazione: e ancor più intense variazioni può subire in rapporto a vari stati morbosi, per alcuni dei quali anzi ha acquistato un notevole valore diagnostico sicchè oggi la sua misura è divenuta indispensabile nella pratica Clinica.

Il Boothby ha dimostrato che, fondandosi sul M. B., le malattie potevano dividersi in tre gruppi: quelle in cui le combustioni sono normali, quelle in cui sono in aumento, quelle in cui sono diminuite. Sarebbe però esage-

rato volere da ciò dedurre un carattere nosografico fondamentale, in quanto nei fenomeni biologici non esiste una costante assoluta rigida; ma ciò non pertanto è indubbio l'interesse che la conoscenza dell'attività delle combustioni interne ha per la fisiologia, la patologia e la terapia.

Era quindi logico da parte nostra di sottoporre ad esame gli individui ipertesi, senza limitarci soltanto a quelli presentanti la forma pura, essenziale. E a ciò siamo stati condotti oltre che dalle considerazioni su esposte, dalla nostra intenzione di studiare precisamente quanto, dato il fattore comune a tutti i casi, cioè lo stato ipertensivo, poteva lo stato morboso coesistente (obesità, cardiopatia, tubercolosi, nefrite ecc.) incidere sul metabolismo basale, tenendo infine conto delle modificazioni di questo in rapporto ad alcuni interventi terapeutici, interessanti ora semplicemente la ipertensione (salasso, ipotensivi), ora la malattia coesistente (cardiopatie, nefrite).

Nello stabilire questo piano di lavoro non abbiamo voluto di proposito rilevare gli eventuali rapporti causali o concausali tra ipertensione e malattia eventualmente rilevata in vari individui, in quanto mentre per alcuni casi tali rapporti risultano evidenti e per le nozioni acquistate dalla Clinica e per i risultati delle indagini anamnestiche, per altri casi invece tale evidenza manca e probabilmente ci si trova di fronte alla coesistenza di due stati morbosi indipendenti, anche se la loro risultante si traduce in una fenomenologia che prende la sua particolare fisionomia precisamente dalla coesistenza dei suddetti stati morbosi.

Complessivamente abbiamo potuto sottoporre ad esame trenta individui, ma i risultati ottenuti in 9 di essi non si sono potuti prendere in esame perchè respiravano irregolarmente, e quindi qui si riferiscono i dati di soli 21 individui, di cui 13 maschi e 8 femmine. L'apparecchio usato per la misura del metabolismo basale è stato quello del Melli. La pressione arteriosa è stata rilevata sempre con l'oscillometro Boulitte, molto spesso controllata con l'apparecchio Boulitte per il rilievo grafico delle oscillazioni. In vari casi è stata eseguita la reazione di Wassermann.

L'azotemia è stata rilevata col micrometodo di Bang e l'apparecchio modificato da Condorelli. Come si è detto più sopra per alcuni infermi è stato possibile fare le ricerche prima e dopo il salasso, per altri invece o non c'era l'indicazione o per altri motivi non è stato possibile eseguire tale controllo.

Per quanto riguarda taluni dati risultanti dalle tavole che seguono occorre dire per esempio che in qualche caso il quoziente respiratorio appare molto basso: noi l'abbiamo riportato, pur facendo le debite riserve sulle interpretazioni di tali dati, tenendo conto che altri autori pure hanno trovato quozienti respiratori bassi per esempio nelle cardiopatie. Così le ricerche del Kraus (7) (1897) hanno dato cifre di quozienti respiratori intorno a 0,53, 0,57, 0,61. E Grafe (8) (1909) aveva pure in cardiopazienti Q. R. = 0,58, 0,61, 0,63. In questi casi mentre il consumo di O_2 sarebbe stato quasi normale, la eliminazione del CO_2 sarebbe stata molto ridotta. Invece Peabody, Meyer e E. Du Bois (9) (1916) in 16 casi di cardiopazienti hanno trovato Q. R. normali: nei casi gravi gli scambi respiratori erano in genere aumentati fino a + 40 %, ma i Q. R. erano normali. In questi soggetti vi era dispnea, ma secondo quanto afferma il Labbé, sembra dubbio che l'aumentato lavoro

Tav. I. Donne

Casi	Età	Pres. mas. e minima	Q. R.	M. B.	Valore stand.	Diff.	Azot.			
1. V. G.	49	215/120	0,56	54,01	36	+ 50 %	0,45 ‰	Prima del salasso	5–6–1936	Nefrite cronica consecutiva a glomerulo-nefrite acuta, scompenso cardiaco, dispnea a riposo, edemi alle gambe, cefalea, rigurgito aortico.
»			0,68	39,93		+ 11 %		Dopo il salasso		
»		230/120	0,69	44,09		+ 22 %	0,51 ‰		5–10–1936	
2. D. M. G.	51	215/100	0,61	44,30	35	+ 27 %		Prima del salasso		Sensazione di continua stanchezza, affanno da lieve sforzo, cefalea, edemi agli arti inferiori, quadro urologico della nefrite cronica.
»			0,70	45,30		+ 29 %		Dopo il salasso		
3. G. A.	57	230/110	0,65	34,35	35	— 2 %		Prima del salasso		Lue, insufficienza aortica, cefalea, palpitazioni, facile stanchezza.
			0,72	33,99		— 3 %		Dopo 24 h dal sal.		
4. C. R.	57	230/160	0,66	39,6	35	+ 13 %	0,50 ‰	Prima del salasso		Cefalea continua, abbagliamenti, capogiri.
			0,61	41,58		+ 19 %		Dopo il salasso		
5. A. F.	58	190/95	0,70	39,62	35	+ 13 %				Cefalea, stanchezza.
6. D. O. C.	60	230/130	0,62	47,36	34	+ 39 %				Cefalea occipitale, senso di stordimento, stato vertiginoso lieve.
7. C. E.	60	180/100	0,68	42,63	34	+ 25 %			19–12–35	Stanchezza, palpitazioni, mal di capo.
»	61	175/95	0,77	48,45		+ 42 %	0,60 ‰		8–6–36	
8. T. C.	63	210/110	0,67	42,14	34	+ 24 %		Dopo il salasso		Cefalea occipitale, senso di pienezza al capo, qualche capogiro.

TAV. II. Uomini

Casi	Età	Pres. mas. e minima	. R.	M. B.	Valore stand.	Diff.	Azot.			
1. G. C.	26	150/65	0,69	48,63	39,5	+ 23 %				Accessi di tachicardia. Note di ipertiroidismo (?).
2. D. G.	35	145/70	0,67	39,18	39,5	— 1 %				Dolori precordiali, palpitazioni, pesantezza al capo.
3. G. L.	39	150/65	0,73	38,64	39,5	— 2 %	0,37 ‰			Tubercolosi fibrocaseosa, insufficienza aortica, emottisi, Wassermann ++.
4. R. V.	45	155/90	0,76	57,53	38,5	+ 49 %				Ipertiroidismo: tremore, palpitazione, tachicardia, stanchezza.
5. D. D. L.	48	215/110	0,65	49,49	38,5	+ 29 %				Cefalea, pesantezza al capo, oppressione precordiale.
6. H. V.	52	190/35 200/125	0,75 0,61	42,76 44,52	37,5	+ 14 % + 19 %	0,46 ‰ 0,53 ‰		29–7–36 9–10–36	Facile affanno, cefalea continua, oppressione toracica. Lievi edemi arti inferiori, accessi congestizi cerebrali.
7. G. D.	52	165/90	0,75	44,60	37,5	+ 19 %				Accessi di palpitazioni. Mal di capo, nervosismo.
8. G. R.	54	180/90 185/110	0,66 0,75	44,69 44,09	37,5	+ 19 % + 18 %	0,42 ‰		11–5–36	Accessi di congestioni cerebrali, forte cefalea e dolori precordiali lue, Wassermann.
9. P. E.	56	180/40	0,64	39,55	37,5	+ 5 %	0,54 ‰		15–6–36	Lue, nefrite cronica, insufficienza aortica, palpitazioni e dolori precordiali.
10. M. A.	56 57	210/120 220/125 230/125	0,55 0,73 0,68	44,33 50,99 38,24	37,5	+ 18 % + 36 % + 2 %	0,70 ‰		29–9–35 10–10–35	Affanno continuo, oppressione, senso di stordimento e cefalea, edemi cospicui agli arti inferiori, scarsezza di urine, obesità.
11. M. B	59	190/120	0,71 9,83	36,78 35,27	37,5	— 2 % — 6 %	0,49 ‰	Prima del salasso Dopo il salasso	23–1–36	Senso di calore al capo, stordimento, lieve deficit motorio alla mano destra, qualche dolore precordiale.
12. Mz. A	61	200/120	0,71	49,27	36,5	— 35 %		Dopo il salasso		Lue, paralisi progressiva.
13. C. Gp.	65	200/85	0,84 0,59	30,42 40,40	36,5	— 17 % + 11 %	0,41 ‰	Prima del salasso Dopo il salasso		Arteriosclerosi di lieve grado, cefalea, palpitazioni, Wassermann —.

muscolare, dovuto alla dispnea, possa determinare un aumento degli scambi respiratori superiore al 10 %. Nei casi compensati il M. B. era normale.

Dalle tabelle riportate risulta innanzi tutto che sui 21 casi di ipertesi in 9 casi il valore del M. B. è nei limiti considerati normali.

TAV. III.

Femm. n. 5	Età 58	Press. 199/95	M. B. + 13 %
» » 3	» 57	» 230/110	» — 2 %
» » 4	» 57	» 230/160	» + 13 %
Masch. » 2	» 35	» 145/70	» — 1 %
» » 3	» 39	» 150/65	» — 2 %
» » 6	» 52	» 190/135	» + 14 %
» » 9	» 56	» 180/40	» + 5 %
» » 10	» 57	» 230/125	» + 2 %
» » 11	» 59	» 190/120	» + 2 %

Come può rilevarsi da questi dati il M. B. indipendentemente dai dati pressori nonchè dai rilievi clinici riportati nelle tabelle si mantiene entro i limiti normali, dovendosi considerare pressappoco tali anche i tre casi che superano il + 10 %.

Vi è però una prevalenza dei dati in aumento sul M. B. Standard.

Più importanti sono i rilievi che possono desumersi dagli altri casi e che sono ordinati nella tabella seguente secondo i valori della pressione.

TAV. IV.

Femm. n. 6	Età 60	Press. 230/130	M. B. + 39 %
» » 1	» 49	» 230/120	» + 22 %
» » 1	» 49	» 215/120	» + 50 %
» » 2	» 51	» 215/100	» + 27 %
» » 8	» 63	» 210/110	» + 24 %
» » 7	» 60	» 180/100	» + 25 %
» » 7	» 61	» 175/95	» + 42 %

TAV. V.

Masch. n. 10b	Età 56	Press. 220/125	M. B. + 36 %
» » 5	» 48	» 215/110	» + 29 %
» » 10a	» 56	» 210/120	» + 18 %
» » 6b	» 52	» 200/125	» + 19 %
» » 12	» 61	» 200/120	» + 35 %
» » 13	» 65	» 200/85	» — 17 %
» » 8b	» 54	» 185/110	» + 18 %
» » 8a	» 54	» 180/90	» + 19 %
» » 7	» 52	» 165/90	» + 19 %
» » 4	» 45	» 155/90	» + 49 %
» » 1	» 26	» 150/65	» + 23 %

Da queste due tavole IV e V rispettivamente delle femmine e dei maschi, un primo rilievo emerge e ciò è che tranne un caso della Tav. V tutti gli altri presentano valori aumentati. Prendendo come base media normale le cifre di — 10 e + 10 le quali, come si è sopra accennato, riflettono il comportamento della grande maggioranza dei casi normali, rileviamo che i nostri valori in aumento vanno da + 8 % a + 40 %. In un solo caso appare netto l'intervento del fattore tiroideo trattandosi di un basedowiano ed è il

n. 4 della Tav. V. In tutti gli altri casi tale fattore lo si deve ammettere solo in base all'aumentato metabolismo, essendo noto che la tiroide è l'organo di gran lunga il più importante nella regolazione di esso.

Ma nessun rapporto sembra esistere tra i maggiori valori pressori e i maggiori aumenti del M. B.

D'altra parte valutando l'intervento delle particolari alterazioni organiche constatate sui vari soggetti neppure sembra evidente un rapporto costante tra la gravità delle fenomenologia accusata o rilevata ed aumento percentuale del M. B. e ciò sia paragonando i vari individui tra loro, sia le osservazioni riguardanti lo stesso individuo.

Valga ad esempio fermare l'attenzione sul caso n. 10 della Tav. II. Si tratta di un individuo il cui peso ha sempre superato il quintale, iperteso da anni e che, da quando è in osservazione ha avuto dei miglioramenti e dei peggioramenti nella sintomatologia da ipertensione, cui si aggiungono le manifestazioni di uno scompenso a volte più a volte meno marcate. Ora la prima osservazione, fatta il 29 settembre 1935 in condizioni generali discrete, diede + 18 % di M. B. Dopo 11 giorni avendo avuto segni di grave scompenso fu riosservato e il M. B. aumentava a + 36 %.

Rivisto il 23 gennaio 1936 si constatava il M. B. + 2 %, azotemia 0,70 ‰ ed aumento del peso di altri tre chilogrammi sul peso iniziale (103,850-107,000) segno evidente della ritenzione idrica, malgrado il regime cui era stato sottoposto.

Nel caso n. 6 (Tav. II) notiamo invece tra la I e II osservazione un aumento del M. B., da + 14 % a + 19 %, cui corrisponde un lieve aumento della pressione iniziale, dopo che l'infermo aveva superato un grave accesso di congestione cerebrale.

Dalla Tav. I ricaviamo ancora che il caso n. 1 osservato in discrete condizioni il 5 giugno 1936 dopo aver superata una pericolosa fase di scompenso con sintomi di intossicazione uremica, ha presentato un M. B. + 50 % (azotemia 0,45 ‰) e pressione 215/120; riosservata il 5 ottobre 1936, si rileva pressione più elevata, 230/120, segni di insufficienza cardiaca con rigurgito aortico, M. B. + 22 % e azotemia 0,51 ‰. E ancora dalla stessa Tav. I l'osservazione n. 7 ci dimostra che a distanza di 6 mesi l'inferma presentando i valori pressori di poco differenti, ma un po' diminuiti, ha un M. B. + 42 % con azotemia 0,60 ‰, mentre 6 mesi prima era + 25 %.

In quanto poi all'azione del salasso, per quanto pochi siano i casi raccolti, esponiamo nella seguente tabella i dati relativi.

Tav. VI.

	Prima	Dopo
1 Femm.	+ 50 %	+ 11 %
2 Femm.	+ 27 %	+ 29 %
3 Femm.	— 2 %	— 3 %
4 Femm.	+ 13 %	+ 19 %
11 Masch.	— 2 %	— 6 %
13 Masch.	— 17 %	+ 11 %

Non possiamo affermare che il M. B. degli ipertesi subisca per effetto del salasso modificazioni in direzione univoca; ed eguale rilievo deve farsi per quanto riguarda il comportamento del Q. R.

Forse i dati riportati meriterebbero una più dettagliata disamina, che ci porterebbe però fuori del tema propostoci e che in ogni caso, per essere completa e non criticabile non solo dovrebbe basarsi su un numero maggiore di osservazioni, ma anche dovrebbe potersi basare su osservazioni completate da tutti quegli esami che concorrono ad eliminare per quanto è possibile il maggior numero di cause di errore.

Ma da quanto risulta dai fatti riferiti e dai dati raccolti possiamo dedurre talune conclusioni che a noi sembrano degne di essere poste non solo quale risultato delle ricerche eseguite, ma anche quale punto di partenza di ulteriori indagini, in un campo quale è quello della ipertensione, tanto importante non solo dal punto di vista clinico, ma anche da quello sociale, e che ancora tanti punti oscuri presenta.

Noi possiamo affermare che in genere il M. B. negli ipertesi è aumentato e per quello che riguarda le nostre osservazioni è aumentato in maniera patologica nel 26,2 % dei casi. Tuttavia questo aumento non risulta proporzionale nè ai dati della pressione, nè in rapporto alle condizioni generali degli infermi.

Inoltre l'aumento del metabolismo basale subisce poco l'influsso delle affezioni organiche rilevate sui vari pazienti, nè appare proporzionato per es. alla ritenzione azotata. A questo proposito si deve notare che in qualche caso ad azotemia elevata abbiamo avuto valori di M. B. normali o poco superiori alla norma, mentre in altri casi con azotemia normale valori di M. B. di molto aumentati.

E per quanto riguarda lo stato funzionale del cuore, per quanto sembri che un influsso da esso venga esercitato, tuttavia anche in questi casi non si sono avuti dati costanti per quantità e direzione delle modificazioni.

Indubbiamente allo stato attuale delle nostre conoscenze e per quanto è possibile dedurre dalle nostre ricerche il M. B. negli ipertesi non può considerarsi come una espressione della sindrome ipertensiva assolutamente considerata, e, certamente, per quanto l'aumento di esso sia più frequente a riscontrarsi che non la norma o una diminuzione, tuttavia, il fatto di rilevare individui ipertesi con M. B. normale o in diminuzione, dimostrerebbe che le variazioni in aumento non sono legate al fatto stesso della ipertensione. Questo rilievo ha secondo noi un valore dimostrativo notevole contro la ipotesi che da alcuni AA. verrebbe sostenuta e cioè di dover attribuire l'aumento del M. B. nelle ipertensioni ad un maggior lavoro da parte del cuore e dei vasi: le nostre osservazioni dimostrerebbero invece che tale fattore non possa essere preso in seria considerazione non solo pel fatto di trovare valori di M. B. normali o subnormali in ipertesi ma anche pel fatto d'aver constatato in uno stesso individuo modificazioni di questi valori assolutamente indipendenti dai valori pressori, senza che ci fosse una evidente modificazione delle condizioni di circolo come ad esempio nel caso n. 13 della Tav. II e nel caso n. 7 della Tav. I. In armonia con le nostre argomentazioni sono anche le più recenti ricerche di O. Cantoni (1935).

Questo autore avendo eseguito elaborati calcoli sul lavoro del cuore in 6 ipertesi ha concluso che il lavoro del cuore negli ipertesi è sempre fortemente aumentato e che in tutti i casi il suo metabolismo corrisponde a circa 1/10 del M. B. generale dell'individuo, mentre di norma sarebbe 1/16. Da ciò

deriva che il lavoro del cuore non può mai spiegare quegli aumenti metabolici che accade a volte di trovare negli ipertesi.

Invece ci sembra più vicino alla realtà ammettere che in questi individui affetti da ipertensione il turbato ed alterato equilibrio umorale, così come determina la ipertensione agendo sul centro encefalico vasoregolatore, può indurre ma non con pari costanza, l'aumento del M. B. dipendendo questo in parte da quell'equilibrio ma molto di più da tutto il complesso dello stato generale dell'organismo, e per essere più esatti diremo: dipende dalla risultante dello stato funzionale degli organi interni, il cui intimo elementare ricambio, (la cui somma si traduce nel M. B.), non può non subire modificazione dalle interferenze che ciascun organo può esercitare sugli altri e quindi dare all'osservatore quei dati che, se appaiono contraddittori quando si pone di fronte M. B. ed ipertensione, non possono non avere la loro logica spiegazione, che però a noi sfugge tuttora per i tanti interrogativi che ancora incombono sullo studio dei fenomeni di cui ci siamo interessati.

RIASSUNTO.

Il metabolismo basale in individui presentanti ipertensione associata o meno ad altre manifestazioni morbose, si è dimostrato, nella maggioranza dei casi esaminati, nettamente in aumento. Tuttavia, per i rilievi fatti in questo studio, non può, allo stato attuale delle nostre conoscenze, affermarsi esistere tra M. B. ed ipertensione un rapporto di interdipendenza causale, dipendendo essi ed i loro reciproci rapporti da un complesso di fattori la cui esatta valutazione tuttora ci sfugge.

BIBLIOGRAFIA.

ANDREUCCI. Arch. per lo studio della fisiopatologia e clinica del ricambio, pag. 191, fasc. III, 1936.
ANTOGNETTI. *Le Ipertensioni arteriose*, Vallardi, Milano, 1930.
(2) BARACH e DRAPER. J. am. med. Ass., 7 marzo 1925.
BERGMANN. La clinica moderna, Vol. V., pag. 1.
(1) BOOHTBY e SANDIFORD. J. Biol. Chem., 1922, 54, 783.
CANTONI O. Cuore e circolazione, gennaio 1936.
GALLAVARDIN. *La tension artérielle en clinique*, Masson, ed., 1921.
(8) GRAFE. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1909, 95, 543.
GREPPI. *Lipertensione arteriosa come disfunzione autonoma e malattia*, 38° Congr. Soc. Ital. Med. Int., 1932.
(7) KRAUS. *Bibliotheca medica*, Abt. D. n. 3, Casset, Fisher et C.ie, 1897.
(6) LABBÉ e STÉVENIN. *Le métabolisme basal*, Masson, ed., 1929.
(3) MARGRETH. Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, n. 12, 1927.
PEABODY e WENTWORTH e BARKER. Arch. of Int. Med., 20, pag. 468, 1917.
(9) MEYER F. e E. DU BOIS. The Arch. of Med., 17, pag. 986, 1916.
(4) WESTPHAL K., SCHMIDTMANN, FRANK, ecc. Cit. da BERGMANN.
(5) CARRIÈRE C. e CLAUDE HURIEZ. Le sang des hypertendus, Parigi, Doin, 1934.

Roma, 1940 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.

Volume XLVII Roma, 1° Settembre 1940 - XVIII Num. 9.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA MEDICA
Direttore: Prof. C. FRUGONI

Sulle sindromi ipofisarie di origine traumatica.

(Descrizione di tre casi clinici)

per il Dott. COSTANTINO IANDOLO, ass. vol.

Di tutte le branche della medicina moderna, quella che negli ultimi decenni ha assunto maggiore sviluppo, quella che è in più rapida evoluzione, quella che ha registrato il maggior numero di vittoriosi successi sia dal punto di vista fisiopatologico che da quello clinico e terapeutico, è senza dubbio la endocrinologia. A questa rapidità di evoluzione sono senza dubbio da riportarsi quelle incertezze e quelle contraddizioni fra le varie acquisizioni nuove, spesso frammentarie, che inducono alcuni ad uno scetticismo tutt'altro che giustificato. Ma se è vero che in nessun campo come nell'endocrinologia vengono negate oggi verità che appena ieri sembravano assiomatiche, se è vero che ipotesi che appaiono oggi seducenti potranno domani cadere in seguito a nuove acquisizioni, è altrettanto certo che attraverso questo continuo lavorio di distruzione e di ricostruzione viene innalzato un edificio di fatti concreti di cui enormemente già si giova la pratica clinica.

Al gioco alterno degli entusiasmi e degli scetticismi non è sfuggita l'ipofisi. Curiosa storia quella di questa ghiandola! Entrata nella patologia umana con le osservazioni cliniche di Pierre Marie che nel 1896 descrisse la acromegalia, tende subito ad occuparvi un posto notevole; ma ai primi entusiasmi succede un mutamento d'opinione dovuto ai risultati degli studi

sulla funzione della regione infundibulo-tuberiana alla quale vengono a poco a poco attribuiti tutti i quadri clinici che prima si attribuivano all'ipofisi. Si arriva così al 1921, anno in cui al Congresso Internazionale di Neurologia viene quasi completamente destituita di ogni importanza l'ipofisi cui si riporta semplicemente la acromegalia. Ma poi di nuovo l'inverso: ci si accorge di avere nel ratto un animale da esperimento nel quale l'ipofisi ed il tuber possono essere sperimentalmente lesi isolatamente l'uno dall'altro senza pericolo di confusione; si preparano estratti ghiandolari più puri ed attivi; la neurochirurgia fa i suoi progressi e... si restituisce all'ipofisi quello che le si era tolto.

Oggi l'ipofisi è fra gli organi endocrini forse il meglio conosciuto e certo il più studiato: attraverso un numero di ormoni che appare enorme a chi consideri il volume dell'organo, che bene a ragione è stato chiamato « ghiandola inesauribile », esso controlla tutta l'economia dell'organismo, sia influenzando l'attività delle altre ghiandole endocrine, sia attraverso i rapporti intercorrenti tra funzione ipofisaria e attività dei centri infundibulo-ipotalamici. È un vero « cervello endocrino » che con la sua attività controlla lo sviluppo dell'individuo (ormone somatotropo) e la moltiplicazione della specie (ormoni gonadotropi).

Stando così le cose, si comprende quale straordinario interesse presenti per il fisiologo, per l'endocrinologo, per il clinico la patologia ipofisaria, patologia assai più ricca di quadri morbosi di quanto anni fa non potesse pensarsi e, quel che più conta, di quadri morbosi frequenti che appartengono alla comune pratica quotidiana. Fa osservare giustamente Langeron che se gli adenomi cromofobi o basofili, se anche gli adenomi eosinofili dell'acromegalia sono rari e riservati alle preoccupazioni dell'endocrinologo, del clinico o del fisiologo, i piccoli disturbi ipofisari sono legione nei loro rapporti con una crescenza difettosa, un'assimilazione imperfetta, una mestruazione anormale, una poussée diabetica, onde il medico desideroso di comprendere ciò che vede per meglio portarvi rimedio non può disinteressarsi di questa patologia, nè ignorare le acquisizioni di cui essa è costantemente oggetto.

Le cause determinanti le malattie ipofisarie possono suddividersi essenzialmente in tre categorie: tumori, affezioni infiammatorie dell'ipofisi o della regione infundibulo-ipofisaria, traumi.

Questi ultimi costituiscono senza dubbio la causa più rara, data la particolare situazione anatomica dell'ipofisi; rara ma non eccezionale, come ancora troppe volte si legge.

La descrizione di tre casi osservati nella nostra Clinica nei soli ultimi due anni e la revisione dell'abbondante letteratura esistente — argomento del presente lavoro — serviranno a dimostrare che le lesioni ipofisarie di origine traumatica sono molto più frequenti di quanto non sembra e che esse, come giustamente notano Reverchon, Delater e Worms sembrano eccezionali solo perchè non vengono ricercate.

Consideriamo innanzi tutto qual'è la posizione dell'ipofisi in rapporto ai traumatismi cranici.

Situata al centro della base cranica, nel punto di convergenza dei « pilastri » di Félizet: fronto etmoidale, occipitale, orbito-spenoidale e petromastoideo che rappresentano, com'è noto, le « parti rinforzate » nella base del cranio; infossata nella sella turcica e ricoperta dal tentorium sellae e da

tutta la massa encefalica soprastante, l'ipofisi sembra a prima vista èssere uno degli organi più invulnerabili del nostro corpo.

Alcune considerazioni però basteranno a dimostrare che tale impressione è falsa e che esistono circostanze e dati anatomici che permettono ad un trauma cranico di ledere anche serissimamente l'ipofisi.

È inutile dire che mi riferisco sempre a traumi compatibili con una prolungata sopravvivenza del malato, tale cioè da permettere alla lesione ipofisaria di manifestare clinicamente le sue conseguenze. Vediamo con quale meccanismo i traumi cranici possono ledere l'ipofisi.

Esiste innanzi tutto la possibilità di un trauma diretto sulla ghiandola da parte di un proiettile da arma da fuoco che penetri nella sella turcica. La letteratura descrive diversi casi che dimostrano tale possibilità e che sono senza dubbio assai interessanti.

Marañon e Pintos ebbero la fortuna di osservare un ragazzo tredicenne che era stato colpito alla fronte da un proiettile del calibro di 5 mm.; un mese dopo il trauma già si manifestavano polidipsia e poliuria; dopo 18 mesi il ragazzo era notevolmente ingrassato, e presentava con la polidipsia e la poliuria persistenti, anche un notevole regresso dei caratteri sessuali primari e secondari. Avendo l'esame radiologico dimostrato che il proiettile si era fermato all'ingresso della sella, il giovinetto fu operato per via transfrontale. Il proiettile non fu potuto estrarre e il paziente morì dopo 24 ore. L'esame autoptico dimostrò che il proiettile, avvolto in una spessa capsula fibrosa, insieme al peduncolo ipofisario, era rivolto con la punta verso la base di questo e con la base verso il pavimento del terzo ventricolo.

Analogo, per quanto meno interessante, il caso descritto da Madelung: un ragazzo, ferito alla testa da un proiettile Flobert conficcatosi in corrispondenza della sella, presentò dopo alcuni mesi segni di distrofia adiposogenitale e diminuzione dell'intelligenza.

Nel caso di Torrigiani un soldato, ferito durante la guerra da scheggia di proiettile che si era impiantata nel seno sfenoidale, sotto la sella turcica, ammalò di diabete insipido.

Schaltebrand, Graham e Frank hanno descritto isolatamente tre casi di sindromi ipofisarie insorte in seguito a colpi di arma da fuoco con penetrazione del proiettile nella regione ipofisaria.

Il meccanismo però più frequente col quale si producono le lesioni traumatiche dell'ipofisi è dato dalle fratture della base del cranio. Basta dare uno sguardo agli schemi riportati dai trattati sui principali tipi di frattura della base del cranio, per notare che la maggior parte delle linee di frattura, specie di quelle gravi, giungono in vicinanza della regione sellare. Ora un trauma così violento da ledere la base fin quasi al suo centro, non può non danneggiare l'ipofisi per quanto questa sia ben protetta. Bisogna a tal proposito tener presente che essa è un organo ricchissimamente irrorato, ricevendo sangue sia da arterie provenienti direttamente dalla carotide interna, sia da arterie derivanti dal poligono del Willis, sia da arteriole delle meningi, sia infine da arterie discendenti dall'alto lungo il peduncolo ipofisario. Si aggiunga l'esistenza di un ricco sistema venoso costituito secondo le più recenti ricerche da un sistema portale neuro-ipofisario (Popa e Fielding), da un seno venoso circolare superiore (Ridley) e da un seno venoso circolare inferiore (Winslow). Questa ricca vascolarizzazione dell'ipofisi da un lato e la scarsa consistenza del suo parenchima ghiandolare dall'altro, rendono l'ipofisi assai sensibile alle azioni traumatiche sia dirette che indirette, le quali

spingendo brutalmente la ghiandola contro le pareti ossee della sella, determinano in essa facili emorragie e distruzione e riassorbimento secondari di parenchima funzionante.

Fa notare inoltre molto giustamente il Galluppi che « se la particolare posizione topografica dell'ipofisi la mette al riparo dalle azioni traumatiche esterne, questa stessa situazione la rende sempre accessibile a tutte le eventuali onde concentriche traumatiche quali che siano il punto di applicazione e la direzione del trauma cranico che le determina. L'esistenza di un'azione traumatica indiretta esercitantesi ad onde concentriche attraverso la massa cerebrale, per ipotetica che sia, è d'altra parte resa verosimile dal fatto che il tessuto encefalico racchiude circa l'80 % di acqua, elemento questo che meglio permette una tale trasmissione. Senza dubbio questo meccanismo di ripercussione traumatica concorre sempre con gli altri modi di trasmissione per contiguità ossea a determinare lesioni nervose e sopratutto vascolari nella ghiandola ipofisaria ».

Da quanto ho esposto si comprende che un grave trauma cranico può determinare lesioni ipofisarie qualunque sia la regione cranica colpita; è però anche vero che esistono delle regioni che trasmettono con particolare frequenza all'ipofisi i traumi ad esse inferti. Tale, ad es., la regione fronto-etmoidale; un colpo violento portato su questa regione tende a ravvicinare attraverso l'etmoide la parte anteriore della sella alla posteriore, il tuberculum al dorsum sellae, le apofisi clinoidee anteriori alle posteriori. Nè i seni sfenoidali, che fungono da vera camera pneumatica, riescono sempre ad attenuare la violenza del colpo.

Una terza categoria di lesioni traumatiche dell'ipofisi è rappresentata da quei casi nei quali la ghiandola viene danneggiata dal chirurgo che opera sulla regione infundibulo-ipotalamico-ipofisaria. Chiasserini notò in un bambino di tre anni e mezzo da lui operato per craniofaringioma una notevole poliuria (3-4 litri *pro die*) nei giorni successivi all'intervento. Un malato di Bronzini, operato per via transfenoidale ebbe una notevole poliuria in seguito a lesione del pavimento del terzo ventricolo determinata da uno specillo spinto troppo in alto attraverso la sella.

In conclusione, l'ipofisi può essere lesa anatomicamente e funzionalmente da fattori traumatici e precisamente: ferite da arma da fuoco, fratture della base cranica, interventi operatori sulla regione sellare. Di questi tre ordini di cause, il secondo, ossia le fratture della base, è quello che agisce con maggiore frequenza ed al quale sono quindi da riportare il maggior numero dei casi pubblicati.

In quanto alla natura delle lesioni, si tratta quasi sempre, data la ricca vascolarizzazione dell'organo, di emorragie, sia piccole, sia notevoli, che comportano notevoli distruzioni di parenchima. A volte si costituiscono lentamente delle cisti ematiche che esercitano compressione sulla ipofisi; altre volte questa può esser compressa gradatamente da una frattura della sella dalla quale derivi un callo ipertrofico. Queste ultime due possibilità sono assai importanti dal punto di vista medico-legale perchè, come meglio vedremo in seguito, possono spiegare l'insorgenza di disturbi ipofisari anche a qualche distanza di tempo dal trauma.

Quanto ho finora detto può spiegare in qual modo un trauma possa, attraverso distruzione di tessuto ipofisario, determinare sindromi ipofisarie da insufficienza funzionale. Ma la letteratura registra anche molti casi di sindromi da iperfunzione successive a trauma cranico. Come possono spiegarsi

queste ultime? Un'ipotesi verosimile è quella di Rolandi-Ricci secondo il quale il trauma romperebbe l'equilibrio instabile nel quale si troverebbe — in soggetti predisposti — la funzione ipofisaria facendo affiorare bruscamente una tendenza funzionale del biotipo fino allora rimasta latente. Oppure bisogna ammettere che il trauma agisca da « spina irritativa » con conseguente stimolo alla iperincrezione.

Nelle pagine seguenti descriverò i più classici esempi di malattie ipofisarie di origini traumatiche tratti dalla letteratura e vi aggiungerò tre casi personali, dei quali due abbastanza interessanti. La descizione dei singoli casi sarà, per ragioni di brevità, schematica; maggiore ampiezza sarà data all'esposizione dell'anamnesi che in questi malati riveste particolare importanza servendo a mettere in evidenza le circostanze nelle quali il trauma si produsse ed il succedersi cronologico dei vari sintomi da disfunzione ipofisaria.

CASISTICA.

a) *Acromegalia traumatica.*

Caso n. 1 (Rolandi Ricci, 1932), contadino, di 24 anni, dalla cui anamnesi familiare risultava una netta predominanza macrosomica dell'habitus negli ascendenti. Non importanti malattie pregresse se si eccettui un'infezione influenzale durante la pandemia del 1919. Chiamato sotto le armi nel 1926, dopo circa 3 mesi che prestava servizio in artiglieria e precisamente il due giugno di quell'anno, cadde di sella battendo con il capo sul terreno. Fu raccolto privo di sensi mentre perdeva sangue dal naso e dalle orecchie. Trasportato nell'infermeria, rinvenne dopo circa 3 ore; stette 4 giorni a letto ed ebbe 15 giorni di riposo, dopo i quali, essendo apparentemente guarito potè riprendere servizio. Non aveva allora disturbi notevoli; notò però già dopo 4 giorni dalla caduta una fortissima polidipsia e poliuria; mentre prima del trauma dormiva tutta la notte, dopo la caduta era obbligato ad alzarsi per orinare 6-7 volte, per notte. Due mesi dopo il trauma, mentre era al campo a Predappio, dovette farsi dare un paio di scarpe di due numeri più grandi; notò inoltre che un anello che era solito portare all'indice sinistro, non poteva esser tolto che con grande difficoltà. L'infermo non diede però importanza al fatto, fino a quando essendo tornato a causa di una breve licenza i suoi genitori furono colpiti dal volume delle mani e dei piedi; anche il naso ed il mento erano a quell'epoca discretamente ingrossati. Nel luglio 1927 il paziente cominciò a notare una diminuzione dell'appetito sessuale ed un ritardo nella eiaculazione. Da allora questi due disturbi andorono sempre più accentuandosi ed attualmente l'infermo riferisce che da 6 mesi non ha avuto contatti nè ne ha avvertito il desiderio. Egli ha inoltre notato un aumento di volume del pene ed un ingrossamento del glande ed invece una discreta diminuzione del volume dei testicoli. Non avverte nè avvertì mai cefalea, dolori articolari, nè crampi muscolari dolorosi, nè acroparestesie. Tanto i genitori che le sorelle hanno inoltre rilevato un grande cambiamento nella psiche dello infermo. Mentre prima che si iniziasse la malattia egli era buon lavoratore e nonostante la giovane età assai riflessivo ed ordinato, ora è epatico, triste e per nulla preoccupato delle disagiate condizioni economiche della famiglia. È sempre molto affezionato ai suoi ma abbisogna di continua sorveglianza per compiere i semplici lavori. Fin dalla prima visita fummo colpiti dalla grande rassegnazione, quasi dalla indifferenza che il paziente dimostra per la propria malattia. Da circa un anno i familiari hanno notato un ingrossamento della voce e da quella stessa epoca il paziente ha avvertito un impedimento nel parlare e nel masticare, per il volume assunto dalla lingua. Questa macroglossia che è andata lentamente accentuandosi è ora assai notevole tanto che nonostante l'ingrandimento della mandibola, la lingua sopravanza di due centimetri circa gli incisivi inferiori.

All'esame obbiettivo si riscontrano le modificazioni morfologiche caratteristiche dell'acromegalia alla faccia ed all'estremità. Colpisce sopratutto l'ingrossamento della mandibola e delle mani che sembrano veramente come dice Falta, zampe. La radiografia delle mani dimostra che la pachidattilia è nella massima parte dovuta ad ispessimento delle parti molli. I segmenti ossei vi contribuiscono per un aumento di spessore della corticale di circa un terzo.

L'esame radiologico del cranio dimostrava: semi frontali ingranditi, mandibola di proporzioni notevolmente superiori alla norma. Teca cranica un poco ispessita specie al polo posteriore.

La sella turcica appare sulla proiezione laterale di superficie almeno due volte il normale. Le apofisi clinoidee sono grosse, uncinate in avanti; le anteriori assai lunghe sono diastasate e quella di destra appare anche innalzata. L'area intrasellare nel suo terzo antero-inferiore è di ipodiafania più marcata del restante in replicate pose radiografiche, con varie inclinazioni, sicchè non pare ardito dedurne che ad essa corrisponde un addensamento del contenuto sellare.

La mancanza di disturbi visivi e di cefalea da un lato e l'immediata comparsa della sindrome 3 giorni dopo la caduta da cavallo dall'altro, fanno ritenere assai verosimile l'origine traumatica della malattia. In quanto al reperto radiologico dimostrante un ingrandimento della sella, essa non ha valore probativo per l'esistenza d'un tumore. Le ricerche di Cushing e di Pende hanno dimostrato che una sella turcica anche molto ampia e deformata può contenere un'ipofisi piccola o, al più di dimensioni normali.

Altri interessanti casi di acromegalia traumatica sono stati pubblicati da Unverricht, da Pierre Marie, da Barclay e Simmers, da Laville, ecc.

b) *Distrofia adiposo genitale traumatica.*

Caso n. 2 (Pozzi, 1931). A. Pietro di anni 48, muratore. Negative le anamnesi familiare e personale remota.

Nel maggio 1926 mentre lavorava su di un ponte alto 2 metri precipitò al suolo andando a cadere con la testa in basso tra un cumulo di mattoni ed un muro. Fu subito raccolto ma era privo di coscienza e solo dopo 20 minuti si riebbe, avvertì subito un forte dolore al fianco destro e intensa cefalea. Non ebbe vomito nè emissione di sangue dalla bocca. Trasportato in ospedale, gli fu riscontrata la frattura di 4 costole a destra, in corrispondenza dell'ascellare anteriore. Alcuni giorni dopo, il paziente improvvisamente e senza alcuna causa apparente emise sangue dalla bocca e tale incidente si ripetè per 2 o 3 volte nei giorni successivi; contemporaneamente cominciò a notare annebbiamento della vista specie a carico dell'occhio sinistro. Rimase degente in Ospedale circa due mesi, trascorsi i quali fu dimesso in condizioni apparentemente buone. Senonchè qualche tempo dopo cominciò ad avvertire malessere generale, profonda astenia, incapacità lavorativa, difficoltà nei movimenti degli arti, mentre l'addome andava progressivamente e continuamente aumentando di volume; non aveva però cefalea e i disturbi visivi erano scomparsi. Il paziente si astenne allora dal lavoro per alcuni giorni ma i disturbi suaccennati permanevano invariati. L'accumulo di adipe diveniva sempre più manifesto, sopratutto in corrispondenza del petto, dell'addome e dei fianchi: tanto da cominciare a rendere difficile la deambulazione; per l'aumento di volume dello addome, la cicatrice ombellicale divenne più sporgente e successivamente fu occupata da una tumefazione rotondeggiante, molle non riducibile. Controllato il peso corporeo, il paziente si accorse che questo, dalla cifra abituale di Kg. 75 era salito nello spazio di 3-4 mesi a kg. 87; nel settembre 1926 il paziente decise di ricoverarsi nuovamente in Ospedale e da allora fino al giorno in cui capitò all'osservazione dell'A. egli dice di essere stato più volte ricoverato e dimesso dalle sale ospedaliere senza che però mai fosse stato formulato un esatto giudizio diagnostico o per lo meno che egli avesse notato qualche miglioramento in seguito alle cure prodigategli.

Nel frattempo l'accumulo di adipe era ancora aumentato soprattutto ai glutei ed agli arti inferiori; era comparsa cefalea insistente e lieve ipoacusia a destra, la deambulazione era difficoltosa e provocava dispnea. In quanto alle funzioni sessuali, il paziente dice che l'enorme sviluppo dell'adipe all'addome e alle cosce costituiva un impedimento meccanico al coito, ma indipendentemente da ciò il paziente afferma che dopo 3 o 4 mesi dal trauma aveva notato diminuzione della libido sempre progressiva fino alla sua completa estinzione.

L'esame obbiettivo metteva essenzialmente in evidenza: condizioni psichiche deficienti, intelligenza e memoria affievolite. Enorme sviluppo del pannicolo adiposo, irregolarmente distribuito essendo particolarmente abbondante all'addome, alle anche, alle radici delle cosce.

I radiogrammi del cranio, eseguiti in varie proiezioni, misero in evidenza una discontinuità della parete anteriore della sella con una piccola linea di frattura a direzione verso l'alto.

L'obesità di tipo ipofisario, la diminuzione della vis sexualis, la frattura della sella

giustificarono il diagnostico di sindrome adiposo-genitale di origine traumatica. Il paziente fu sottoposto ad intensa opoterapia ipofisaria e tiroidea e fu dimesso dalla clinica notevolmente migliorato. Il peso corporeo che era giunto fino a kg. 103,700 discese in seguito alle cure a kg. 93,500; i disturbi soggettivi si erano grandemente attenuati ».

Ho voluto riportare il caso di Pozzi perchè è tra i più interessanti ed è corredato da fotografie del paziente ante-trauma e post-trauma che documentano l'enorme sconvolgimento apportato alla economia organica dalla lesione ipofisaria.

Altri casi hanno pubblicato Madelung, Frank, Behr, Goldstein, Gelmacher ecc. Lepold Levy riferì verbalmente a Rolandi Ricci un caso assai interessante di ipopituitarismo traumatico da lui osservato. Si trattava di un ufficiale aviatore, nel quale in seguito a trauma cranico sofferto in un incidente di volo si sviluppò una tipica sindrome adiposo genitale, con torpore e depressione psichica così notevole da indurre l'infelice al suicidio.

c) *Morbo di Cushing traumatico.*

La letteratura registra solo due casi di basofilismo ipofisario di origine traumatica; uno descritto da Schilling nel 1936 ed uno da Introna nel 1938. Riferisco brevemente quest'ultimo

Caso n. 3 (Introna 1938). T. Otto di anni 35 da Zindsdorf. Anamnesi familiare, fisiologica e patologica remota negative. Nel 1925 ha subito un grave infortunio. Urtato al torace dal respingente d'un vagone ferroviario, cadde su di una rotaia battendovi la testa; restò circa mezz'ora privo di sensi. Da allora ha cominciato a soffrire di cefalea violenta a tipo accesionale, accompagnate da obnubilamento della vista e senso di vertigine; notevoli polifagia e polidipsia con spiccato e rapido aumento di peso; impotenza sessuale. Due anni dopo presentava una spiccata adiposità di tipo ipofisario con abbondanti depositi di adipe alla faccia che appariva anche arrossata e congesta ed ai fianchi. Era alto allora m. 1,75 e pesava kg. 98,700. Gli esami radiologici misero in evidenza una sella piccola a contorni sfumati e notevole alisteresi dello scheletro. Fu fatta diagnosi di adiposità ipofisaria. (Nel 1927 Cushing non aveva ancora descritto la sindrome che porta il suo nome).

Nel 1934 il paziente fu tenuto in osservazione nella clinica medica di Halle: il peso era aumentato da 98,600 a kg. 142; l'altezza era passata da m. 1,75, a m. 1,70 per la notevole cifosi dorsale costituitasi. All'esame clinico si notò: abbondante deposito di adipe alla faccia ed al tronco. Volto di luna piena di colorito rosso molto intenso tendente al cianotico. Evidentissime striae rubrae addominali, specie nei quadranti inferiori. L'esame del sangue metteva in evidenza: Hb 96 %, globuli rossi 5.530.000. Non v'era ipertensione (pressione arteriosa al Riva-Rocci 124/80). La R. W. era negativa. L'obesità non si modificò con le cure opoterapiche cui il paziente fu sottoposto.

Un caso analogo è quello di Schilling riguardante una giovane donna che in seguito ad una caduta dall'altezza di 8 metri aveva riportato alla età di 11 anni la frattura della base del cranio. Seguì immediatamente arresto di sviluppo dell'apparato genitale e graduale istituirsi della sintomatologia del Cushing.

d) *Cachessia ipofisaria traumatica.*

È noto da molto tempo, che un'insufficienza funzionale dell'ipofisi può compromettere il tono generale dell'economia organica determinando stati di astenia e di dimagramento che possono giungere, nei gradi estremi fino alla cachessia vera e propria. Nella letteratura si trovano descritti finora tre soli casi di cachessia ipofisaria traumatica.

Il caso di Timme riguarda un giovane ventenne nel quale in seguito a trauma cranico si sviluppò uno stato sclerodermico della cute ed un progressivo dimagramento che condusse il paziente alla cachessia e alla morte. Manca il reperto autoptico.

Reinhardt osservò un uomo che in seguito a trauma cranico aveva riportato frattura della base: si sviluppò rapidamente uno stato cachettico che condusse a morte il paziente dopo tre mesi e mezzo. Alla autopsia fu trovata un'ipofisi piccola, atrofica, con buona parte del parenchima sostituito da tessuto cicatriziale.

Schereschewky narra di un giovane di 28 anni che in seguito allo spostamento di aria prodotto dallo scoppio di un obice, cadde da cavallo battendo la testa a terra; restò privo di sensi per due ore, ma quando rinvenne notò cefalea violenta e sete intensa. Si stabilirono gradatamente i segni della cachessia ipofisaria e il paziente morì. Alla

autopsia si trovarono numerose piccole emorragie dei centri della base ed una atrofia della parte anteriore ed intermedia dell'ipofisi.

A questi casi già pubblicati se ne può aggiungere un quarto che è capitato alla mia osservazione e che presenta un notevole interesse in quanto è completo dal reperto autoptico.

Caso n. 4. (Jandolo, R. Clinica Medica di Roma, 1939). D. Libero, di anni 53, contadino, coniugato, da Aginno.

L'anamnesi familiare è negativa. Non vi sono stati casi di disendocrinie negli ascendenti e nei collaterali. Anamnesi fisiologica: nacque a termine da parto eutocico ed ebbe allattamento materno; la prima dentizione, la fonazione e la deambulazione comparvero regolarmente in epoca normale. Prestò servizio militare durante la grande guerra e per ragioni militari soggiornò due anni in Libia. A trentatrè anni sposò una donna apparentemente sana la quale ebbe 8 gravidanze a termine, non aborti. Degli 8 figli uno morì all'età di 6 mesi per malattia che il paziente non sa precisare, gli altri 7 sono viventi e sani. Ha condotto sempre vita faticosa ma morigerata, non fuma e beve poco vino.

Anamnesi patologica remota. Nega i comuni esantemi dell'infanzia; nega la lue e le altre malattie veneree. Ricorda di essere caduto da un albero verso i 13 anni restando a terra privo di sensi per parecchio tempo. A 29 anni, mentre era in Libia, ebbe da un commilitone che era in stato di ubriachezza un violento pugno alla regione temporo-parietale sinistro; non perdette la coscienza, ma ebbe per tutta la giornata un senso di vertigine; rimase intontito anche nei 4 o 5 giorni successivi. Quattro mesi dopo cominciò a notare notevole polidipsia e poliuria (sembra che urinasse fino a 15 litri al giorno). Mai febbre; notevole astenia ed anoressia. Tali disturbi sono continuati immutati; solo l'astenia, come vedremo è andata continuamente aumentando. Fu ricoverato diverse volte negli Ospedali Militari: due volte a Tripoli, poi a Gioia del Colle, quindi a Ferrara e poi a Firenze dove finalmente gli vennero concessi 6 mesi di licenza. Congedato, riprese le sue abituali occupazioni e per quanto la poliuria e la polidipsia ostacolassero non poco il suo lavoro, non si sottopose a cure di nessun genere.

Nel 1937 cominciò a notare sulla cute delle regioni inguinali, delle cosce, dell'addome un'eruzione a tipo roseolare (?) non pruriginosa. Tale eruzione comparve e scomparve diverse volte finchè assunse una tale diffusione che il paziente fu costretto a chiedere ricovero nella Clinica Dermosifilopatica. Quivi rimase ricoverato dal dicembre 1937 al febbraio 1938 e una seconda volta, sempre per la stessa dermatosi, dal giugno all'ottobre dello stesso anno. I dermatologi ritennero che si trattasse di impetigo erpetiforme diffusa.

Nel gennaio 1939 notando un peggioramento sia nella malattia cutanea sia nelle condizioni generali (negli ultimi mesi si era straordinariamente dimagrito) per la terza volta chiese ricovero nella Clinica Dermosifilopatica, ma, dopo 7 giorni di degenza essendo insorta febbre ed essendo divenute preoccupanti le condizioni del paziente egli fu trasferito nella R. Clinica Medica.

Esame obbiettivo: soggetto longilineo astenico in condizioni di nutrizione estremamente scadenti; volto pallido, aspetto sofferente, guancie infossate, naso affilato. Masse muscolari ipotoniche ed ipotrofiche. Non si palpano linfoghiandole nelle comuni stazioni. La cute si solleva ovunque in pliche alte e sottili. Alle regioni inguinali, all'addome, al torace si notano numerosissime petecchie emorragiche spesso confluenti, e vescicole che si rompono spontaneamente lasciando uscire liquido siero-ematico che dà luogo a numerose formazioni crostose. Il pannicolo adiposo è quasi completamente scomparso. Sensorio leggermente obnubilato; psiche ipoevoluta. Alvo diarroico. Minzione dolorosa. T. 38°, P. 120, R. 22.

Capo: brachicefalo. Non punti dolenti alla scatola cranica, non cicatrici sul cuoio capelluto. Nulla ai nervi cranici. Pupille isocoriche e ben reagenti alla luce, all'accomodazione ed alla convergenza. I denti sono quasi tutti caduti. La lingua è arida e ricoperta da una spessa patina, giallastra.

Collo: di forma cilindrica. Tiroide di volume normale. Nulla ai grossi vasi.

Torace: lungo e cilindrico, presenta visibilissimo lo scheletro della gabbia toracica a causa del dimagramento estremo. Sulla cute le già descritte lesioni.

Centro circolatorio: aia cardiaca nei limiti normali, toni netti su tutti i focolai, non soffi o rumori patologici.

Apparato respiratorio: lieve ipofonesi in corrispondenza dei lobi polmonari inferiori.

Alla ascoltazione respiro aspro sulle fosse sopra e sotto-spinose e rantoli a medie e piccole bolle in corrispondenza della zona di ipofonesi.

Addome: di forma e volume normali, poco palpabile a causa dello stato della cute che sanguina facilmente anche per minimi traumi. Per lo stesso motivo è difficile giudicare dello stato degli organi interni.

Arti: normali per tono e trofismo.

Sistema nervoso: sensibilità, motilità, reflessività normali.

Il paziente entrò in Clinica in condizioni estremamente gravi sia a causa dello stato cachettico, sia a causa dei fatti broncopolmonari; pertanto non si poterono eseguire tutte le ricerche che l'interesse del caso avrebbe richiesto. I comuni esami di Laboratorio non diedero risultati degni di nota; solo il dosaggio della cloruremia sul sangue totale diede una cifra piuttosto alta (mmg. 5,80 %) e la glicemia a digiuno era di 1,14.

Durante la breve degenza il paziente bevve in media solo 3500 cc. di acqua al giorno; la quantità delle urine pro die oscillò tra 1000 e 3000 cc., cifre queste che a dire del paziente erano enormemente inferiori a quelle che ormai erano per lui abituali. L'alterazione del ricambio idrico si manifestava però ugualmente con l'incapacità del paziente a sopportare la sete; bastava che questa non venisse subito appagata perchè comparissero profondo malessere, ronzii alle orecchie, obnubilamento della vista.

La temperatura oscillò fra 38° e 40° dal giorno 1° febbraio 1939 (data dell'ingresso in Clinica) fino al 6 febbraio; poi, con l'aggravarsi delle condizioni del paziente andò sempre più scendendo fino all'exitus che avvenne la mattina del giorno 8 febbraio 1939.

Riporto i punti più salienti del reperto autoptico (prof. Sotti) « alla cute della radice delle cosce, al tronco, alla spina iliaca anterior-superiore (bilateralmente formazioni emorragiche non confluenti, puntiformi e di varia grandezza, senza pigmentazioni che accennino a modificazioni cromatiche in rapporto ad emorragie pregresse. Alla cute dell'addome l'alterazione impetiginiforme è mascherata da deposizioni crostose facilmente rimuovibili sotto le quali è facile rilevare un colorito rossastro diffuso del derma.

Cospicuo stato di denutrizione; pannicolo adiposo scomparso; emaciazione notevole specie alla cute del volto. Mandibola cascante. Mucosa orale pallida; quasi completa scomparsa della dentatura.

All'esame del capo nulla di notevole si riscontra alla calotta e alla dura madre. L'ispezione della sella turcica non mostra modificazioni particolari dei rapporti tra sella e ghiandola; sembra esistere una concavità maggiore in corrispondenza del peduncolo. Non asimmetria in rapporto alle apofisi clinoidee. Al chiasma si nota un'alterazione pigmentaria dei nervi ottici. Il peduncolo ipofisario è tumido e pallido, non congesto. I vasi del circolo della base non mostrano particolari alterazioni.

Asportata l'ipofisi, questa non appare aumentata di volume; si conferma anzi la escavazione del peduncolo ipofisario che denota uno stato di atrofia della ghiandola. Nel lobo ghiandolare anteriore si rileva un'area circoscritta giallastra che fa corpo più che con la ghiandola con il suo rivestimento della dura.

All'ispezione della sella, rimossa la dura, si dimostra un notevole assottigliamento del piano della sella con atrofia molto marcata dell'osso che ha aspetto velamentoso. Con la dura madre che riveste le apofisi clinoidee anteriori è strettamente annessa la formazione unita al lobo ghiandolare anteriore. Esercitando una trazione in corrispondenza di questo tratto, si ha fuoriuscita di un liquido non limpido ma a tipo nettamente siero ematico ».

La formazione notata dall'anatomo-patologo in corrispondenza del lobo ipofisario anteriore è dunque una cisti ematica conseguenza di uno dei traumi cranici subiti dal paziente (verosimilmente del secondo) e causa a sua volta dell'insorgere progressivo della cachessia.

Vorrei qui far notare quali notevoli conseguenze medico-legali sarebbero scaturite da un riconoscimento del trauma subìto dal paziente come fattore determinante e della poliuria insipida e della cachessia ipofisaria. Ma di ciò dirò più estesamente nel capitolo seguente.

e) *Diabete insipido traumatico.*

I casi di diabete insipido insorto in seguito a trauma cranico riportati dalla letteratura sono assai numerosi e fanno ritenere che il diabete insipido sia, fra le affezioni ipofisarie, quello che con maggiore frequenza riconosce una causa traumatica. Si sarà

infatti già notato che anche nei casi prima descritti in cui il trauma ha dato luogo ad un'altra sindrome ipofisaria questa si accompagnava assai di frequente ad una poliuria insipida.

Langereux, Graham, Worms, Catterina, Ferranini hanno portato un notevole contributo alla casistica. Thorner osservò un diabete insipido in un pilota che aveva riportato in seguito ad incidente di volo una commozione cerebrale senza frattura del cranio.

Sega riferì nel 1925 al XXXI Congresso della Società Italiana di Medicina interna il caso di un giovane il quale 8 giorni dopo una caduta dal sidecar presentò una notevole e persistente poliuria insipida.

Mauro descrive il caso di un giovane muratore che, colpito alla testa da un mattone caduto dall'alto, pur senza riportare commozione cerebrale nè frattura cranica presentò 3 giorni dopo poliuria notevole (12-13 litri nelle 24 ore) e polidipsia.

Il caso seguente è capitato quest'anno alla mia osservazione.

Caso n. 5 (Iandolo, R. Clinica Medica di Roma, 1939). R. Aldo, di anni 33, muratore, coniugato, da Roma.

Anamnesi familiare negativa. Non tare eredo-familiari, non sindromi metaboliche o disendocriniche negli ascendenti o nei collaterali.

Anamnesi fisiologica. Quarto genito nato a termine da parto eutocico, ebbe allattamento baliatico per ipogalattia materna. Dentizione, fonazione e deambulazione normali. Sviluppo fisico e psichico regolari. Frequentò le scuole fino alla terza elementare. Prestò regolare servizio militare per 6 mesi in Italia e per 10 mesi in Cirenaica. Nel 1934 all'età di 29 anni sposò una donna apparentemente sana che ha avuto due gravidanze a termine e non aborti; i due figli sono viventi e sani. È discreto mangiatore; beve poco, fumava 10 sigarette al giorno fino al novembre u. s. quando smise a causa delle cattive condizioni della cavità orale. Ha condotto sempre vita morigerata in ambienti sani alimentandosi in modo vario e sufficiente.

Anamnesi patologica. All'età di 8 anni, pur vivendo a Roma si ammalò con febbri elevate precedute da brivido intenso che cadevano con profusa sudorazione. Fu diagnosticata malaria e il paziente si sottopose a intense cure chininiche. Tuttavia tale forma morbosa si protrasse per circa 2 anni (il paziente non sa precisare con esattezza la durata dei vari periodi febbrili). All'età di 31 anni ebbe lieve angina febbrile durata 3 giorni. Nega la lue e le altre malattie veneree.

Nel maggio 1938 mentre correva velocemente in bicicletta in discesa investì un bambino e cadde a terra battendo violentemente il viso sul marciapiede e precisamente la regione sopra orbitaria destra. Rimase qualche minuto a terra un po' stordito ma non perdette i sensi, non notò fuoriuscita di liquido limpido dal naso, nè di sangue dal naso o dall'orecchio nè successivamente ecchimosi palpebrali. Si recò a piedi all'Ospedale dove gli riscontrarono violenta contusione alla regione sopraorbitaria destra con escoriazioni multiple al viso guaribili in 8 giorni; 15 giorni dopo notò che i due incisivi superiori di destra erano divenuti mobili per cui se li fece estrarre. Dal 17 giugno al 3 novembre è stato in Cirenaica per ragioni di lavoro; ivi stette sempre bene. Solo notò che altri sette denti erano divenuti tentennanti per cui mano mano se li fece estrarre.

La malattia attuale risale alla fine di dicembre del 1938, quando, in pieno benessere ed in piena attività lavorativa, cominciò a notare sete intensa con frequente ed abbondante ingestione di liquidi (ben presto fino a 8-10 litri al dì) specie durante e dopo i pasti quando il senso di sete si faceva più violento. In seguito (il paziente può asserire con sicurezza che in ordine di tempo comparve prima la sete e poi la poliuria), poliuria intensa con minzioni frequenti e abbondanti di notte e di giorno e con l'emissione di urine chiare come l'acqua. Non polifagia, anzi lieve anoressia. Non ha notato modificazioni della fisionomia; la vis sexualis è rimasta inalterata. Data la persistenza di tale sintomatologia caratterizzata esclusivamente da polidipsia e poliuria intense il paziente chiese ricovero nella nostra Clinica.

Non ritengo utile riferire i dati dell'esame obbiettivo essendo questo completamente negativo. In quanto ai comuni esami di laboratorio essi non diedero risultati degni di particolare menzione ove si eccettui il reperto, confermato da numerosi esami emocromocitometrici di una discreta poliglobulia (5.500.000) il che non è senza interesse se si pensa ai rapporti che già si intravvedono esistenti tra funzione ipofisaria ed eritropoiesi. La R. W. fu negativa, la glicemia era di 0,77, la cloruremia sul sangue totale

era di mg. 4,68 %. La radiografia del cranio dimostrò solo una ectasia della grande vena di Labbé a destra. Non si osservava però nessuna linea che potesse essere sicuramente interpetrata come segno di frattura cranica. L'esame dell'apparato visivo mise in evidenza solo un lieve vizio di defrazione.

Durante i 15 giorni di degenza il paziente dimostrò notevole polidipsia e poliuria; all'ingresso in clinica la quantità giornaliera delle urine emesse oscillava fra 8.000 e 12.000 cc.; in tale periodo la tolleranza alla sete non sorpassava un periodo di 3 ore. Nei giorni successivi, istituitasi una terapia opoterapica (estratto d'ipofisi posteriore) la poliuria diminuì notevolmente (4.000-6.000 cc.) e la tolleranza alla sete si prolungò fino ad 8 ore e mezza.

Il paziente fu dimesso notevolmente migliorato.

f) *Disostosi ipofisaria traumatica.*

Il morbo di Schüller-Christian è una sindrome clinica caratterizzata essenzialmente da una distrofia ossea a localizzazione prevalentemente cranica, da esoftalmo e da segni di alterata funzione diencefalica (poliuria insipida).

La etiopatogenesi della malattia non è affatto chiarita e perfino è messa in dubbio da qualche autore la sua origine ipofisaria. In ogni modo vogliamo ricordarla perchè nella anmnesi dei malati di Schüller-Christian il trauma figura in una percentuale di casi così alta da giustificare l'opinione di quelli autori come il Bianchi, i quali sostengono essere il fattore traumatico il primum movens della malattia.

Melli, della nostra Clinica ha pubblicato in un lavoro assai interessante 3 casi di Schüller-Christian; orbene in tutti e tre esisteva nell'anamnesi un pregresso violento trauma cranico. « Si ricordi — dice Melli — che dove i traumi furono multipli, multiple furono le localizzazioni morbose: nel caso nostro III, due traumi al capo, due corrispondenti formazione pseudo-cistiche; ad un terzo trauma alla regione perineale succede un'ampia decalcificazione del femore e del bacino. Questo susseguirsi di evenienze morbose è talmente concatenato, talmente regolare (se anche si deve ammettere qualche eccezione) che un rapporto da causa ad effetto non può essere negato, non può supporsi una semplice e banale coincidenza.

Resta però da discutersi con quale meccanismo il trauma venga ad agire; per noi si tratta di un'azione di richiamo, di localizzazione di un processo morboso generale già in atto ».

Considerato in tal modo però il trauma avrebbe, nel determinismo della malattia, la semplice funzione di concausa. Ma vorremmo far notare che la poliuria insipida che è uno dei sintomi più frequenti della malattia, riconosce già di per sè con grandissima frequenza, come abbiamo già visto, una causa puramente traumatica; d'altra parte le osservazioni di Bertolotti tendono ad attribuire grande importanza, nella genesi dei fatti osteoporotici, anche a traumi di entità non grande. Queste osservazioni rendono non troppo ardita l'ipotesi di una origine esclusivamente traumatica della malattia.

g) *Sindromi diencefalo-chiasmatico-ipofisarie traumatiche.*

Accanto alle sindromi ipofisarie pure esistono descritti nella letteratura e s'incontrano nella pratica molti casi nei quali i sintomi ipofisari s'intrecciano con quelli diencefalici o chiasmatici. Si tratta di sindromi svariatissime e complesse che non possono classificarsi altrimenti che col nome alquanto generico di sindromi diencefalo-ipofisarie. Gli è che in una regione dove scheletro, vasi, ipofisi, chiasma, meningi e diencefalo contraggono rapporti così intimi riesce talvolta straordinariamente difficile stabilire quale è la natura e qual'è la sede primitiva d'un determinato processo morboso. E vero che sono a nostra disposizione sussidi diagnostici di prim'ordine come l'esame del campo visivo e del fundus oculi, la radiografia, la ventricolografia, l'esame del liquor, la encefalografia, l'angiografia; ma è anche vero che la complessità del quadro clinico è tale che a volte la diagnosi precisa è assolutamente impossibile.

Un esempio di sindrome diencefalo-ipofisaria di chiara origine traumatica è dato dal caso seguente che è capitato alla nostra osservazione nello scorso anno.

Caso n. 6. (Iandolo, R. Clinica Medica di Roma, 1938). G. Maria, di anni 45, coniugata, donna di casa, da Roma.

L'anamnesi familiare non offre elementi degni di nota. Non malattie del ricambio, nè disendocrinie tra gli ascendenti e i collaterali.

Anamnesi fisiologica. Nata a termine da parto eutocico gemellare (gemello vivente

e sano) ebbe normali i primi atti fisiologici. Lo sviluppo fisico e psichico che fu nei primi anni torpido, riprese poi rigoglioso durante l'adolescenza. A sviluppo completo la paziente pesava 65-70 kg. Mestruò a 17 anni. Ebbe mestruazioni regolari per ciclo, abbondanti, indolori. Negli ultimi tempi le mestruazioni sono andate diventando sempre più abbondanti sì da assumere negli ultimi mesi il carattere di vere e proprie menorragie. A 19 anni sposò un uomo sano ed ebbe una gravidanza nel 1936; tale gravidanza è stata interrotta al 3° mese per ragioni che la paziente non sa riferire.

Anamnesi patologica. Nulla di particolare fino all'età di 14 anni quando essendo insorta appendicite acuta, fu operata di appendicectomia.

A 25 anni, durante la pandemia influenzale del 1918 ebbe grippe con complicazioni bronco-polmonari decorse senza particolare gravità. Negli 8 anni successivi sembra che la paziente abbia avuto ogni anno bronco-polmonite sempre superata con facilità.

A 32 anni ebbe otite media purulenta acuta guarita senza complicazioni.

A 33 anni, nel gennaio 1927, in pieno benessere la paziente fu investita da un tram, gettata a terra e trascinata per qualche metro; fu raccolta in stato di incoscienza ed incosciente rimase per circa 3 ore. Trasportata in Ospedale le furono riscontrate contusioni multiple su tutto il corpo e specialmente agli arti, senza lesioni ossee, ed una vasta ferita lacero-contusa alla regione parieto-occipitale sinistra. Ripresa conoscenza, la paziente si lagnò di cefalea e di leggero senso di vertigine e la mattina seguente, contro il parere dei Sanitari, abbandonò l'Ospedale e si recò a causa sua. Rimase quattro giorni a letto non accusando altri disturbi all'infuori d'una modesta cefalea; ma quando dopo questo breve periodo di degenza a letto fece per alzarsi, fu colta da vertigine così intensa che cadde a terra. Ebbe inizio da questo momento un aumento rapido della diuresi con poliuria e pollachiuria; si instaurò senso di fame e assunse ben presto il carattere di bulimia. Dopo 25 giorni dall'inizio di tale sintomatologia si aggiunsero disturbi visivi (senso di obnubilamento, non diplopia nè diminuzione del visus), disturbi uditivi (ronzii e talora iperacusia); entrata per tale sintomatologia in Ospedale, le fu riscontrato notevole glicosuria ed iperglicemia (2,97 %); fu assoggettata a dieta per diabetici e a terapia insulinica, interrotta poi per l'insorgenza d'una crisi ipoglicemica. Da allora fina al 1938 la glicemia è stata sempre trovata elevata e precisamente ha raggiunto nei vari periodi i seguenti valori: 2,14 nel maggio 1927; 2,50 nell'ottobre 1927; nel gennaio 1938 avrebbe avuto delle oscillazioni fra 1,70 e 3,35. Durante la permanenza a casa la paziente ha continuato per alcun tempo la terapia insulinica e dietetica, poi sospese ogni cura senza notare particolari disturbi.

Dall'epoca dell'investimento la paziente constatò inoltre un continuo e progressivo aumento di peso, sicchè nel 1928 aveva già raggiunto i 101 kg. L'ingrassamento colpì specialmente il tronco e le anche. Contemporaneamente insorse una notevole ipertricosi del volto.

Durante le degenze ospedaliere si andarono mano mano instaurando delle sindromi funzionali consistenti in zone di paresi con anestesia totale con la caratteristica disposizione segmentaria. Si verificarono inoltre accessi convulsivi con perdita di coscienza, durante i quali la paziente si mordeva la lingua. Una prima puntura lombare mise in rilievo: pressione endorachidea in posizione seduta 30 cm. di acqua al Claude; reazioni di Nonne e di Pandy +++: glicorachia 1,35 × ‰; sedimento costituito da numerosi monociti, qualche polinucleato. R. W. negativa.

Una successiva puntura lombare permise di estrarre 30 cc. di liquido limpido a pressione discreta con le reazioni di Wassermann, Nonne e Pandy negative; albumina 0,10; glucosio 1,37 ‰. Una terza puntura lombare ripetuta nel novembre 1931 mise in evidenza nel liquor albumina 0,20; glucosio 0,20 ‰; reazioni di Wassermann, Nonne, e Pandy negative.

Le reazioni sierologiche per la lue sul sangue diedero sempre esito negativo. Gli esami radiologici dello scheletro delle mani e dei piedi non misero in evidenza alterazioni degne di nota; l'esame radiologico della colonna vertebrale mise in evidenza lievi segni di artrite cronica a carico della colonna lombare; non è dato conoscere con precisione i risultati della radiografia del cranio che la paziente fece in Ospedale circa 50 giorni dopo il trauma.

Il fondo dell'occhio esaminato due volte fu sempre trovato normale. L'esame del visus dette i seguenti risultati: in O. S. 6/10; in O. D. 5/10. Il campo visivo fu trovato ristretto a sinistra. L'esame funzionale del labirinto dimostrò lieve diminuzione della percezione acustica a tipo orecchio medio. Lieve ipereccitabilità del labirinto posteriore destro rispetto al sinistro. Questi dati si riferiscono al 1931 quando la paziente fu rico-

verata per la prima volta nella nostra Clinica. Dal 1931 ad oggi la paziente ha sempre lamentato cefalee, vertigini e facile tendenza all'aumento di peso. Aveva notato inoltre a più riprese una diminuzione della forza all'arto inferiore sinistro; poichè negli ultimi tempi il deficit motorio è diventato più notevole, la paziente ha chiesto ricovero nella nostra Clinica.

Esame obbiettivo. Soggetto appartenente alla terza costituzione morfologica del De Giovanni; cute del volto arrossata, mucose visibili ben sanguificate; non striae rubrae. Pannicolo adiposo abbondante ovunque, ma irregolarmente distribuito, con prevalenti localizzazioni all'addome, ai fianchi, al petto ed al volto. Decubito attivo indifferente, sistema linfoghiandolare indenne. Sistema scheletrico normale. Masse muscolari normali per tono e trofismo, Polso ritmico; pressione arteriosa 120/70.

Capo. Di conformazione regolare, libero nei suoi movimenti. La pressione digitale in corrispondenza dei fori di uscita del sopraorbitario e sottorbitario sinistro provoca modica dolenzia. La cranio-percussione non mette in evidenza zone particolarmente dolenti notevole ipertricosi del volto, specialmente del mento e del labbro superiore; i peli sono di carattere e a disposizione mascolina.

Rime palpebrali di uguale ampiezza, pupille isocoriche e ben reagenti alla luce, all'accomodazione ed alla convergenza. Motilità oculare normale.

Mancanza di parecchi denti; segni di piorrea alveolare, lingua umida e leggermente patinosa. Tonsille e faringe normali.

Collo. Di conformazione regolare. Tiroide normale. Nulla ai grossi vasi.

Torace. Cilindrico, bene mobile durante gli atti respiratori. Non punti dolenti alla palpazione, non rientramenti inspiratori. Mormorio vescicolare normale su tutto l'ambito polmonare.

Centro circolatorio. Itto della punta invisibile ed impalpabile. Aia cardiaca nei limiti normali. Toni netti su tutti i focolai; non soffi o rumori patologici.

Addome. Globoso, cicatrice ombellicale normale, modica ipertricosi lungo la linea alba. Parete notevolmente ispessita per abbondanza di adipe. Cicatrice operatoria in buone condizioni al quadrante inferiore destro. L'addome è trattabile ed indolente alla palpazione, alla percussione suono timpanico su tutti i quadranti. Organi ipocondriaci nei limiti normali.

Arti. Normali per tono e trofismo.

Sistema nervoso. Sensibilità normale su tutta la superficie corporea eccetto che alla gamba sinistra dove esiste una zona di anestesia a calzetta che comprende il piede e la gamba fino all'altezza dell'unione del terzo superiore col terzo medio. Motilità e reflessività normali.

Ecco i risultati degli esami di laboratorio eseguiti durante la degenza in Clinica (gennaio-febbraio 1938). Esame delle urine: nulla di notevole. Esame emocromocitometrico: Hb 110, globuli rossi 5.440.000, valore globulare 0,98, globuli bianchi 8.000. Formula leucocitaria: neutrofili 53, eosinofili 1, monociti 6, linfociti 43. La glicemia fu di 2,70 ‰ il 17 gennaio 1938 e di 2 ‰ il 10 febbraio 1938, dopo terapia insulinica. M B. + 45 %.

Le reazioni sierologiche per la lue furono negative.

Esame oculare. Visus in OO pari a 10/10. Al fondo dell'O D piccole emorragie papillari. Il campo visivo mostra a sinistra un lieve rientramento del lato temporale; in O S è normale.

Decorso. Durante la degenza in Clinica la paziente ebbe un lieve miglioramento della sindrome diabetica in seguito a terapia insulinica (40 U. pro die). Ebbe diversi accessi convulsivi di tipo isterico. Era stato iniziato un trattamento irradiante della sella, quando la paziente chiese di uscire dalla Clinica.

In breve, la storia clinica di questa malata può riassumersi così: in seguito a violento trauma cranico-encefalico si stabilisce rapidamente una complessa sindrome morbosa i cui elementi essenziali sono adiposità di tipo ipofisaria, ipertricosi del volto a tipo mascolino, poliglobulia, glicosuria iperglicemica; aumento del M. B.; segni di ipertensione endocranica e di modica flogosi meningea cronica, disturbi visivi, nevrosi isterica con paresi ed anestesie funzionali ed accessi convulsivi di tipo comiziale.

Quale diagnosi fare, di fronte ad una sintomatologia così complessa? Essendo l'adiposità a tipo ipofisario il sintoma fondamentale del quadro morboso, venivano in discussione le due malattie ipofisarie che dall'obesità sono essenzialmente caretterizzate: la sindrome di Froelich e la sindrome di Cushing. Ma nella prima esistono oltre alla obesità, notevoli disturbi della sfera sessuale; la cute è pallida; la pressione arteriosa

è bassa; il metabolismo basale dà valori bassi. Nel nostro caso invece le mestruazioni persistevano ancora a più di dieci anni dall'inizio della sindrome; la cute del volto era congesta; la pressione arteriosa era normale; il metabolismo basale notevolmente aumentato.

Invece l'adiposità di tipo ipofisario, l'aspetto pletorico, il volto congesto a tipo di luna piena con ipertricosi a tipo mascolino, le profonde alterazioni del ricambio glicidico, la poliglobulia potevano indirizzare con maggiore fondatezza verso la diagnosi di sindrome di Cushing. Senonchè vi si opponevano la mancanza della ipertensione arteriosa, della osteoporosi, della cifosi dorsale, delle striae rubrae, tutti elementi che come è noto, sono considerati di fondamentale importanza per la diagnosi di basofilismo ipofisario.

In ultimo, si poteva prendere in considerazione la possibilità che il trauma avesse determinato nella nostra paziente insorgenza di una aracnoidite ottico-chiasmatica, sindrome clinica che riconosce assai di frequente un'origine traumatica e che poteva spiegare le modificazioni del liquor a più riprese messa in evidenza nella nostra malata. Ma io non credo che la diagnosi di aracnoidite possa spiegare tutto il quadro morboso sopra esposto. Per quanto infatti Craig e Lillie, Frazier, Vincent e Di Marzio abbiano descritti casi di aracnoidite cui si associavano sintomi di alterata funzionalità diencefalo ipofisaria tuttavia resta il fatto che nella quasi totalità dei casi la sintomatologia dell'aracnoidite ottico-chiasmatica è prevalentemente e quasi esclusivamente oculare con manifestazioni a carico del fondo dell'occhio (papilla da stasi, atrofia papillare), a carico del campo visivo (restringimento concentrico, irregolarità nei contorni, emianopsia), a carico della acutezza visiva (diminuzione del visus fino alla cecità totale). Ora nel nostro caso, se pure i disturbi visivi non sono mancati, essi erano ben lontani dal dominare il quadro clinico e pertanto non ci sembrò opportuno riferire il nostro caso ad una pura aracnoidite ottico-chiasmatica.

Ed allora? A noi sembra che la sindrome clinica presentata dalla nostra paziente si possa spiegare pensando che il violento trauma cranico abbia da un lato determinato delle lesioni (probabilmente a tipo emorragico) nel parenchima ipofisario donde l'adiposità, la ipertricosi, la poliglobulia e dall'altro abbia determinato sempre in conseguenza dell'irritazione meningea prodotta da minime emorragie, una aracnoidite circoscritta ottico-chiasmatica che ci spiega i disturbi visivi e le alterazioni del liquor che la nostra paziente presentava. Secondo questo modo di vedere la diagnosi più esatta dovrebbe essere quindi: sindrome diencefalo-chiasmatico-ipofisaria post-traumatica.

In quanto alla sindrome diabetica, essa non aveva affatto i caratteri del diabete ipofisario, e poichè allo stato attuale delle nostre conoscenze non possiamo ammettere l'esistenza di un diabete traumatico, è probabile che si trattasse di un vero e proprio diabete mellito su base costituzionale che il trauma peggiorò bruscamente sì da farvi richiamar l'attenzione.

Un altro interessante caso di sindrome diencefalo-ipofisaria traumatica è stato recentemente pubblicato da Gambigliani-Zoccoli e Boccuzzi.

I casi descritti precedentemente rappresentano solo una piccola parte di quelli finora pubblicati nella letteratura; impossibile ed inutile sarebbe stato ricordarli tutti. Il loro numero però è tale da autorizzarci ad affermare che le sindromi ipofisarie di origine traumatica se rare di fronte all'enorme numero di traumi cranio-encefalici che sempre si verificano e se rare di fronte all'enorme numero di traumi cranio-encefalici che sempre si verificano e se rare di fronte alle sindromi ipofisarie di altra origine (tumorale o infiammatoria) non sono affatto eccezionali come sembrerebbe doversi dedurre dal fatto che nessun trattato classico le segnala; Duret nella sua opera così documentata da consacrare perfino un capitolo a parte alle fratture dell'apofisi clinoidee posteriori, non parla delle lesioni traumatiche dell'ipofisi.

La presunta eccezionalità di queste è dovuta ad alcune ragioni che ora esporrò.

Innanzi tutto i cranio-traumatizzati subiscono talvolta lesioni così gravi a carico degli organi encefalici che la loro breve sopravvivenza all'infortunio non consente alla disfunzione ipofisaria di determinare il quadro clinico

corrispondente. Altre volte, pur sopravvivendo i malati, gli esiti morbosi del trauma cono così gravi a carico di altri organi encefalici, che la sintomatologia ipofisaria, talvolta appena accennata e sfumata passa inosservata. A tal proposito è ben notare che non sempre la sofferenza ipofisaria si manifesta con sindromi cliniche ben conclamate; molte volte si tratta solo di sintomi isolati da piccola insufficienza ghiandolare che solo chi ben conosce può ben diagnosticare. Secondo Stier, che ha recentemente pubblicato i risultati delle sue ricerche dirette a mettere in evidenza sistematicamente i segni eventuali di sofferenza diencefalo-ipofisaria nei cranio-lesi, tali cenni compaiono assai di frequente non solo dopo frattura del cranio o dopo commozioni cerebrali, ma anche in seguito a semplici contusioni del capo. Stier ha raccolto nello spazio di due anni circa 50 casi di craniolesi nei quali si notavano diminuzione della libido e della vis coeundi e nelle donne frequenti disturbi mestruali.

Un'altra ragione dell'apparente rarità delle sindromi ipofisarie traumatiche, sta, secondo Rolandi-Ricci, nel fatto che siccome nella grande maggioranza dei casi si attibuisce la patogenesi della malattia all'adenoma ipofisario anche quando nell'anamnesi figura un trauma cranico, appare poco verosimile imputare ad esso l'insorgenza del tumore e più logico ammettere che il trauma non abbia valore di momento necessario e sufficiente, ma resti movente subordinato la cui azione dev'essere associata ad altri fattori più importanti ed ignoti come quelli di tutte le altre neoplasie. Ma questo ritegno o meglio quest'obiezione, appare oggi poco giustificata e sostenibile poichè, pure essendo il tumore (adenoma, adeno-epitelioma, epitelioma maligno del lobo anteriore) la lesione più frequentemente osservata sono stati tuttavia descritti tipici casi di acromegalia con atrofia e sclerosi della sostanza ghiandolare dell'ipofisi occupata da cisti colloidi (Widal, Roy, Froin).

Ricorderò infine che molte volte i disturbi ipofisari post-traumatici vengono classificati come « nevrosi traumatica ». Dicono a tale proposito Gambigliani-Zoccoli e Boccuzzi: « com'è noto il quadro di questa sindrome (la nevrosi traumatica) riconosciuta come forma morbosa a sè da Erichsen nel 1866 è dato da: sintomi schiettamente psichici; disturbi soggettivi della sensibilità, disturbi visivi, sintomi motori, tachicardia, ipertensione arteriosa, disturbi dell'apparato gastro-intestinale, alterazioni della diuresi (poliuria talvolta accessionale), glicosuria (da Haedke riscontrata nel 60 % dei casi), disturbi della sfera sessuale fino all'impotenza, accompagnata a volte da segni obbiettivi (scomparsa del riflesso cremasterico, rilasciamento dello scroto ecc.) alterazioni dello stato generale di nutrizione con dimagramento oppure ingrossamento, alterazioni della crasi sanguigna. Come si vede gran parte dei sintomi riscontrati sono comuni ai casi di nevrosi traumatica ed ai casi di disfunzione della regione diencefalo-ipofisaria e ciò rende indubbiamente difficile in alcuni casi la diagnosi differenziale tra i due quadri; tuttavia ci sembra che l'attuale più precisa conoscenza della fisiopatologia diencefalo-ipofisaria, i continui contributi clinici che portano sempre nuova luce nell'intricato problema, i più precisi mezzi di esplorazione della sua funzione, non soltanto debbono renderci possibile nella grande maggioranza dei casi questa diagnosi differenziale, ma sfrondare di molto il campo della nevrosi traumatica, in quanto, pur non potendosi negare la individualità clinica di questa sindrome, è indubbio che una parte dei casi ad essa ascritti riconosce una base organica e come tale è da separare dal quadro della nevrosi ».

Questi, in breve, i motivi dell'apparente rarità delle disfunzioni ipofisarie di origine traumatica.

E qui ci si potrebbe domandare: se queste in nulla, nè per il decorso clinico, nè per le cure che richiedono si differenziano da quelle di origine tumorale o infiammatoria, perchè tanto affannarsi a dimostrare la frequenza del trauma come fattore etiologico e a fare diagnosi differenziali tra sindromi traumatiche e sindromi non traumatiche? Rispondo subito che non si tratta di pure esercitazioni teoriche, giacchè lo stabilire se una determinata malattia ipofisaria possa ritenersi o non prodotta da un trauma pregresso ha una grande importanza dal punto di vista medico legale ed ha notevoli conseguenze pratiche.

Gli individui che più facilmente, per la speciale attività da essi svolta, vanno soggetti ai traumi cranici sono i soldati e gli operai. Ora se un soldato, in pace come in guerra, riporta in servizio un trauma cranico che dà poi luogo ad una sindrome ipofisaria, questa verrà considerata come lesione dipendente da causa di servizio ed il soldato sarà indennizzato. Analogamente un operaio verrà indennizzato dall'Istituto Nazionale Fascista per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro, sempre che sarà dimostrato che la sindrome ipofisaria riconosca come unica causa il trauma cranico subìto sul lavoro e per causa di lavoro. Ora quando la sindrome ipofisaria sia conclamata e menomi notevolmente la capacità lavorativa del traumatizzato, l'indennizzo raggiunge cifre molto alte e pertanto è necessario che il perito medico legale, al quale generalmente l'Autorità giudiziaria rivolge il quesito se una data sindrome ipofisaria possa o non essere attribuita ad un trauma precedente, adoperi tutta la sua attenzione e tutta la sua competenza nel giudicare il caso affidatogli per non correre il rischio, misconoscendo l'origine traumatica, di infliggere un'ingiustizia ad un lavoratore e di rovinarlo economicamente.

Dico subito che la diagnosi di « traumaticità » di una sindrome ipofisaria non è agevole perchè molte volte si tratta di malattia ad inizio lento e subdolo delle quali è difficile stabilire l'epoca d'inizio e pertanto è difficile escludere che il trauma abbia colpito un individuo che aveva già cominciato ad ammalarsi. In ogni modo vediamo quali sono i criteri fondamentali perchè una determinata sindrome ipofisaria venga giudicata di origine traumatica:

1) Bisogna innanzi tutto escludere con indagini, con l'accurata raccolta dell'anamnesi, con lo studio di fotografie dell'individuo precedenti al trauma che egli non fosse già ammalato al momento dell'infortunio. A tal proposito giova ricordare che se il traumatizzato presentava prima dell'incidente delle stigmate costituzionali dimostranti un temperamento ipo-, iper- o dispituitarico, stigmate esageratesi poi bruscamente dopo il trauma fino a dar luogo ad una sindrome morbosa conclamata; ciò non dovrebbe togliere al trauma l'importanza di causa unica diretta ed immediata della malattia. Se, ad esempio, in seguito ad un trauma cranico un individuo di temperamento iperpituitario diviene acromegalico, egli ha diritto all'indennizzo (nel caso che il trauma sia stato prodotto da causa di servizio o di lavoro) giacchè è verosimile che senza il trauma egli sarebbe rimasto semplicemente un individuo dal temperamento iperpituitarico e non sarebbe divenuto un acromegalico, ossia un malato vero e proprio.

2) Bisogna escludere ogni altra causa che possa aver determinato la

sindrome: sifilide, tumore, encefalite, ecc. È logico poi che quando in uno stesso individuo affetto da una disfunzione ipofisaria esiste dell'anamnesi oltre al trauma un'altra causa che potrebbe aver determinato l'affezione ghiandolare bisogna ricorrere al ragionamento clinico il quale si avvale del criterio statistico (quale è la causa che con maggiore frequenza dà luogo alla malattia ipofisaria?) e delle circostanze anamnestiche. Se, ad es., in un luetico di antica data in seguito ad un trauma cranico violento si stabilisce immediatamente un diabete insipido, sarà più logico attribuire quest'ultimo al trauma anzichè alla lue.

3) E a proposito di distanza di tempo fra trauma e malattia ipofisaria, è bene far notare che un gran numero di autori fra i quali Greene, che si è molto occupato dell'argomento, pongono come condizione fondamentale perchè si parli di lesione traumatica che le manifestazioni ipofisarie appaiano entro il mese successivo all'accidente. A me sembra che questo modo di vedere non sia affatto esatto. Come ho già detto prima, la lesione dell'ipofisi nel maggior numero dei casi è determinata dalla formazione di focolai emorragici; la conseguenza è allora l'immediata apparizione dei sintomi di sofferenza ipofisaria, ma altre volte l'ipofisi viene compressa a distanza di tempo dal trauma da un callo osseo della sella fratturata che va divenendo man mano ipertrofico; oppure da una cisti ematica para-ipofisaria che si va lentamente costituendo. In tali casi la sofferenza ghiandolare compare a distanza di mesi dal trauma, ma non per questo essa non è da considerarsi di origine traumatica. Una prova di ciò è data dal già descritto caso di Rolandi Ricci nel quale, secondo l'interpetrazione dello stesso autore, un'emorragia e conseguente ematoma intrapituitarico possono dapprima aver leso la funzionalità della ghiandola (già 3 giorni dopo la caduta da cavallo comparvero infatti polidipsia e poliuria); ed in un secondo tempo i processi di riassorbimento e di connettivizzazione possono aver portato uno stimolo sull'attività cellulare tale da determinare quello squilibrio biochimico che è il fattore patogenetico della malattia.

4) Perchè si possa addebitare ad un trauma cranico pregresso una sindrome ipofisaria è necessario che il trauma sia stato molto grave. Ciò è concordemente affermato da tutti gli autori ed è dimostrato ampiamente dai numerosi casi descritti nella letteratura.

Conclusioni riassuntive.

1) Le sindromi ipofisarie di origine traumatica sono molto più frequenti di quanto non si creda. Esse devono avere, d'ora in poi, il loro posto fra le complicazioni e gli esiti morbosi dei traumi cranici.

2) I traumi dànno luogo all'una o all'altra sindrome ipofisaria a seconda dell'orientamento endocrino costituzionale del paziente. Non v'è sindrome ipofisaria che non possa riconoscere un'origine traumatica.

3) Il riconoscimento dell'origine traumatica di una disfunzione ipofisaria ha una notevole importanza medico-legale. Ma affinchè i giudizi peritali possano essere esatti è necessario che vengano modificate alcune cognizioni inesatte che ancora si leggono dovunque e cioè che le lesioni ipofisarie traumatiche sono eccezionali e che per giudicarle di origine traumatica occorre che essi si manifestino immediatamente dopo il trauma e non a distanza di tempo, da esso.

BIBLIOGRAFIA.

1. ALAJOUANINE, DE MARTEL, THUREL, GUILLAUME. *Studio di un caso di diabete insipido post-operatorio, dopo intervento sulla regione infundibulo ipofisaria.* Rev. Neurol., vol. I, p. 65, 1934.
2. CHIASSERINI. *Patologia e terapia delle sindromi neuro-ipofisarie.* Relazione al Congresso della Soc. Ital. di Chir., 1937.
3. CIAMPOLINI. *Il trauma nella etiogenesi delle malattie.* Roma, 1932. Ed. Pozzi.
4. DURET. *I traumi cranio-celebrali,* 1921.
5. FERRANINI. *Contributo allo studio del diabete insipido traumatico.* Arch. di Patol. e Cl. Med., 1926, n. 5.
6. FRANK. Berl. Klin. Wchnschr., 49, 393, 1912.
7. GALLUPPI. *I traumi cranici nel determinismo delle alterazioni ipofisarie.* Rev. Franç. d'Endocrinologie, 1927, n. 1.
8. GAMBIGLIANI, ZOCCOLI e BOCCUZZI. *Sindrome diencefalo ipofisaria post-traumatica.* Minerva Medica, 1939, n. 7, pag. 155.
9. GREENE. *Sindrome adiposo genitale di origine traumatica; interesse medico-legale.* An. de méd. lég., marzo 1938.
10. ID. *La narcolessia traumatica.* Ann. de méd. lég., marzo 1938.
11. ID. *I traumi della regione infundibulo-ipofisaria.* Parigi, Arnet, 1938.
12. INTRONA. *Morbo di Cushing traumatico.* Il Policlinico, Sez. Medica, 1° aprile 1938.
13. KERMORGANT. *Obesità di origine traumatica; sindrome adiposo genitale consecutiva a frattura cranica.* Ann. de méd. lég., maggio 1937.
14. LERICHE e FONTAINE. Presse Médicale, n. 99, 1577, 1928.
15. MADELUNG. Verh. dtsch. Ges. Chir., 1904.
16. MARAÑON. Ann. Med., n. 124, 1923.
17. MARAÑON e PINTOS. *Nouvelle iconografie de la Salpêtrière,* 1916-17.
18. MASSOBRIO e BOCCUZZI. *La magrezza diencefalo ipofisaria.* Ed. Minerva Medica, Torino 1937.
19. MAURO. *Traumi e diabete insipido.* Gaz. degli Ospedali e delle Cliniche, 1930, n. 2.
20. MELLI. *Il morbo di Schuller-Christian.* Il Policlinico, Sez. Medica, 1° agosto 1935, pag. 449.
21. POZZI. *Frattura della sella e sindrome adiposo genitale post-traumatica.* Il Policlinico, Sez. Medica, 1931.
22. REVERCHON, DELATER e WORMS. *Contributo allo studio delle lesioni traumatiche dell'ipofisi.* Rev. Neurol., 1923, pag. 217.
23. REVERCHON, WORMS e ROUQUIER. *Lesioni traumatiche dell'ipofisi e paralisi multiple dei nervi cranici.* Presse Médicale, n. 75, 1921.
24. SCHERESCHEBNSKY. Revue franç. d'endocrinologie, 5, 275, 1927
25. SCHUMACHER. *Distrofia adiposo genitale successiva a trauma cranico.* Deutsche med. Wchnschr., 29 ottobre 1937.
26. SCHILLING. Med. Welt., 6-7-8-30 1936
27. SCHABAD. *Un caso di nanismo dovuto a trauma cranico subito nell'infanzia.* Berlin. Klin. Woch., 9 novembre 1908.
28. STIER. Arch. Psychiat., 106, 3, 1937.
29. ID. Med. Welt., 15 ,491, 1937.
30. ID. Deutsche med. Wschnschr., 5, 145, 1938.
31. TRICAULT e BLAN. *Diabete insipido ad evoluzione rapidamente progressiva, successivo a trauma cranico.* Société de Méd. mil. franç., marzo 1936.
32. UNVERRICHT. *Akromegalie und. trauma.* Münch. Med. Wchnschr., 332-305 e 329-331, 1895.

II.

Istituto di Patologia Medica
e Metodologia Clinica
della R. Università di Roma
Direttore: Prof. Sen. N. Pende

Clinica Oto-rino-laringoiatrica
della
R. Università di Roma
Direttore: Prof. G. Vidau

Formazioni linfatiche del rino-faringe prima e dopo involuzione del timo da raggi Roentgen (*).

(Studio anatomo-clinico).

Dott. S. Lentini Dott. A. Cirenei

I notevoli e inequivocabili risultati ottenuti nelle nostre precedenti ricerche sperimentali (2) sull'influenza che ha l'asportazione della ghiandola timo sulle tonsille palatine del cane, e quelli sia pure modesti ottenuti per mezzo della somministrazione di estratti di timo, ci hanno indotto allo studio clinico ed anatomo-istologico delle formazioni linfatiche del rino-faringe nei soggetti affetti dalla sindrome ipertimica individualizzata da Pende (4-5) prima e dopo l'irradiazione del timo, come viene da noi praticato di solito in questi soggetti. Sembrava infatti non privo di importanza il fatto che in questi soggetti all'ipertrofia del timo si associasse costantemente, o quasi, un grado a volte notevole di iperplasia ed ipertrofia del tessuto linfo-adenoideo del rino faringe, tanto da renderli spesso anche degli adenoidei e dei tonsillopazienti.

Le nostre ricerche sono state seguite sopra diciannove soggetti dai sette ai quindici anni, scelti opportunatamente fra quelli curati nell'Istituto biotipologico ortogenetico di Roma, come i più tipici pazienti affetti dalla sindrome ipertimica che Pende attribuisce ad una ipertrofia persistente ed iperfunzionante del timo.

I soggetti sono in grande prevalenza (17 sopra 19) di sesso maschile perchè l'esagerata funzionalità di una ghiandola feminilogena come il timo (Pende (4)) dà evidentemente maggior contributo di casi patologici (per lo meno clinicamente riconoscibili) nel sesso maschile.

L'esame biotipologico completo, praticato a tutti i nostri pazienti, ha messo in evidenza le caratteristiche della sindrome. Si è sempre trattato cioè di soggetti ipoevoluti, con proporzioni corporee di tipo femminile anche nei maschi, con una notevole adiposità nelle fanciulle di tipo matronale, e nei maschi feminiloide; il grasso infatti si disponeva prevalentemente ai pomelli, alla regione sottomentoniera, alle regioni mammarie (false ginecomastie), ai fianchi, alle coscie, sulla parete anteriore del ventre, ed al di sopra del pube. La loro cute era pallida e delicata, e capelli fini e radi; i tratti del volto minuti e puerili, lo sguardo poco espressivo. la voce dal timbro indeterminato.

Per la diffusione del grasso, per lo scarso sviluppo dello scheletro e dei

(*) Il presente lavoro è dovuto in parti uguali ai due Autori. L'ordine di precedenza dei nomi è stato indicato dalla sorte.

muscoli, per l'accentuata rilasciatezza muscolo-legamentosa, il loro incedere era un poco anserino. Gli arti rotondi senza rilievo muscolari con evidente reticolo venoso; le mani coniche e grasse.

Molto importante era sempre l'ipoevoluzione degli organi sessuali, più evidente nei maschi (con ritenzione dei testicoli mono- o bilaterale, pene piccolissimo, infossato nell'adipe del cuscinetto pubico, scroto scarsamente sviluppato e non pigmentato), ma evidente anche nei due casi di soggetti di sesso femminile nei cui organi genitali perduravano le forme e le proporzioni infantili. Anche nei soggetti di età pubere la pubertà non accennava a comparire.

È da citarsi ancora una linfo-monocitosi relativa con granulocitopenia che testimoniava una ipoplasia ematologica e fra i dati biochimici una iperlipemia.

Tranne la percussione (trafiggente secondo Pende), non abbiamo nessun mezzo diretto per documentare l'ipertrofia timica poichè molto raramente ci è riuscito nei nostri casi di metterla in evidenza radiograficamente, anche facendo uso del pneumomediastino anteriore.

In tutti i soggetti anche lo sviluppo del carattere e della personalità rimaneva alle soglie della pubertà per la deficenza di critica e del potere di concentrazione per una esagerata timidezza ed una grande instabilità.

Prima di sottoporli alla roentgenterapia del timo, abbiamo praticato su ognuno dei nostri pazienti un primo esame faringoscopico ed una prima biopsia di tonsilla palatina.

Le applicazioni roentgen sono state praticate con i seguenti dati tecnici, naturalmente adattati al singolo soggetto.

Con un campo ben delimitato di centimetri otto per dieci, e distanza D.-F. di trenta centimetri, venivano dati novanta-cento r per seduta sulla regione timica, con raggi ottenuti con 150-180 Kw. e 4 mA, e con filtro di 0,5 mm. Cu 3 mm. Al.

Sono stati praticati tre cicli di quattro applicazioni a giorni alterni, con distanze di venti giorni fra un ciclo e l'altro.

Poichè il timo iperplastico è grandemente sensibile alla radioterapia, tanto che bastano una o due applicazioni per determinarne la regressione (Regaud e Lacassagne (8)), la dose di superficie complessiva (1080-1200 r. somministrato con i detti intervalli), è più che sufficente per garantire la completa scomparsa del tessuto proprio del timo. E ciò anche perchè, data la sede di questo organo subito dietro la parete toracica ed il tenue spessore di questa, viene ad esserci una differenza molto piccola fra la quantità somministrata alla cute, e quella che può arrivare al timo. L'opportunità di ripetere le applicazioni, ed arrivare così ad una dose relativamente elevata, è dovuta alla elevata capacità di rigenerazione del timo (Ratti (7)).

Teniamo a precisare fin d'ora che, poichè durante l'applicazione roentgen, stando il soggetto supino, il limitatore aderiva perfettamente alla regione presternale corrispondente al timo, l'ampolla aveva sempre un'inclinazione cranio caudale oscillante secondo i soggetti da 5 a 15 gradi, dato che in tali pazienti è ancora più accentuata che di norma l'inclinazione dello sterno sull'orizzontale. Questo fatto ci ha sempre garantiti che la regione tonsillare rimaneva ben lontana dal cono di raggi.

Dopo un periodo compreso fra quattro e quattro mesi e mezzo dall'ultima irradiazione, tutti i nostri soggetti sono stati sottoposti ad un nuovo

esame clinico completo, ed inoltre ad un secondo esame rino-faringoscopico, ed a una seconda biopsia tonsillare. Questa seconda biopsia è stata prelevata ponendo cura di non cadere sulla sede della biopsia precedente, per evitare che venissero prese in esame modificazioni dovute alla cicatrizzazione della prima ferita.

Per avere degli esatti dati di confronto nei riguardi degli aggregati linfoidi del faringe, ci siamo riportati oltre che alla particolareggiata descrizione, a disegni schematici che avevamo praticato all'atto del primo esame.

Durante tutto il periodo delle ricerche i nostri pazienti non hanno praticata altra cura nè opoterapica, nè di genere diverso.

550

822

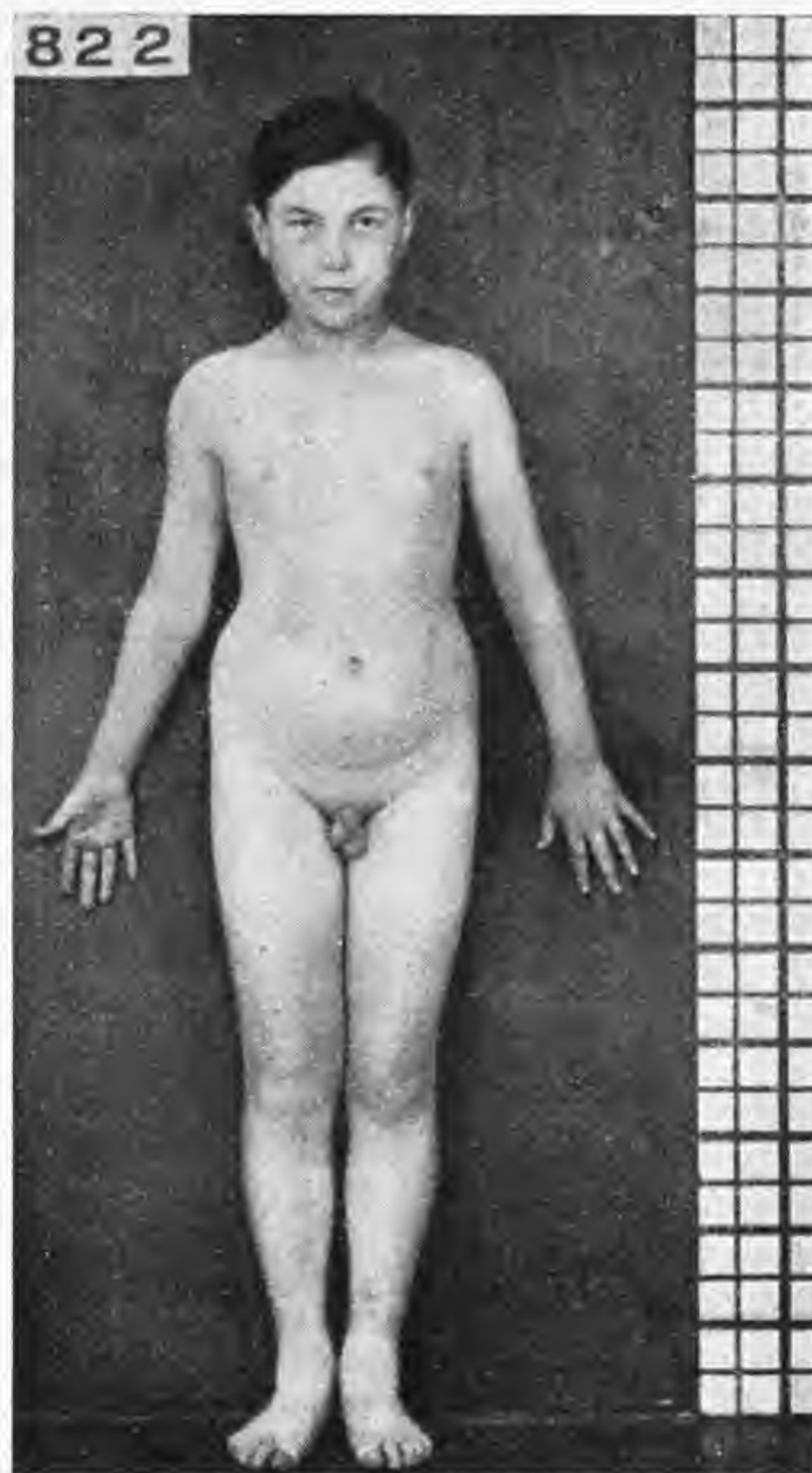



FIG. 1. FIG. 2.

G. A., di anni 12 (Caso n. 4).
Prima e 4 mesi dopo l'irradiazione del timo.

(da Gualco)

Il nuovo esame clinico di controllo ha confermato in tutti i nostri soggetti, meno in uno in cui all'ipertimismo si associava uno spiccato ipotiroidismo ed una tara eredoluetica, un notevole miglioramento, sia fisico, che psichico [Pende (5-6), Gualco (1) e Negro (3)]. Tale miglioramento più o meno accentuato nei vari pazienti, consiste nella diminuzione del peso, specialmente in rapporto all'aumento staturale, nello sviluppo rapido dell'apparato sessuale, fino anche, se l'età lo comporta, alla comparsa dei caratteri sessuali secondari e della pubertà, nell'assestamento delle forme corporee e del volto, nelle modificazioni del carattere e dell'intelligenza che cessano dall'essere puerili.

A dimostrazione di tale miglioramento, crediamo utile riportare le fotografie di uno di tali soggetti studiati nell'Istituto, prima e dopo la roentgenterapia timica (v. figg. 1 e 2).

Dell'esame rinofaringoscopico e dei dati della biopsia diremo nei protocolli dei singoli casi; vogliamo tuttavia dire subito che il pezzo di tonsilla asportato con la biopsia è stato fissato in formalina neutra al 5 %, e sulle sezioni istologiche allestite dopo inclusione in paraffina, sono state praticate colorazioni con ematossilina-eosina, e con i metodi Mallory, di Bielchowsky, di Weigert (orecina) per metterne in evidenza la struttura generale, gli elementi cellulari, il connettivo, il reticolo e le fibre elastiche.

Riportiamo succintamente i protocolli di osservazione di ogni singolo caso, limitandoci ad accennare in essi soltanto i dati positivi:

Caso 1. — F. M., di anni 14, femmina. Prima visita 20 novembre 1938: peso Kg. 56; altezza m. 1,32; ipertimismo; nessun segno di pubertà.

Esame faringoscopico: Faringe stretta e profonda con numerosi linfatici sulla parete posteriore. Tonsille ipertrofiche con cripte profonde.

Biopsia: Epitelio di spessore normale, con fatti di infiltrazione linfocitaria evidenti nelle cripte. Connettivo sotto mucoso di medio sviluppo, scarsamente infiltrato da linfociti. Follicoli numerosi, separati però fra loro da larghi tratti di sostanza pulpare; centri germinativi ben marcati, ricchi di elementi immaturi, mantelli linfocitari abbondanti. Polpa ricca di elementi linfoidi con stroma sviluppato. Il Mallory disegna sottili trabecole connettivali fra i follicoli. Le gitterfasen della polpa formano un reticolo tenue, a larghe maglie; quelle dei follicoli sono visibili. La trama elastica è abbondante.

Applicazione roentgen: 1° ciclo 4-1, 11 gennaio 1939; 2° ciclo 1-2, 7 febbraio 1939; 3° ciclo 27-2, marzo 1939.

Seconda visita 15 luglio 1939: peso Kg. 50; altezza m. 1,36; miglioramento dello stato generale; comparsa dei primi segni della pubertà.

Esame faringoscopico: Scarsi noduli linfoidi sulla parete posteriore. Tonsille di volume lievemente ridotto.

Biopsia: Epitelio inalterato; più scarsi i fatti di infiltrazione linfocitaria anche a carico del connettivo sottomucoso. Follicoli di volume un poco ridotto. Centri germinativi ridotti per iniziale atrofia follicolare. Fatti di degenerazione nucleare a carico delle cellule dei follicoli. Lieve aumento dello stroma connettivale e delle gitterfasern della polpa. Trama elastica non modificata.

Caso 2. — D. A., di anni 10 e 1/2, femmina.

Prima visita 5 dicembre 1938: peso Kg. 47; altezza m. 1,51; ipertimismo di grado marcato; adenoidismo di alto grado; nessun segno di sviluppo puberale.

Esame faringoscopico: Faringe profonda. Tonsille palatine notevolmente ipertrofiche con cripte bene evidenti. Tonsilla faringea enormemente sviluppata.

Biopsia tonsillare: Epitelio di spessore notevole. Tela sottomucosa bene sviluppata, e solo in alcuni punti infiltrata da linfociti. In questi punti l'infiltrazione linfocitaria interessa anche l'epitelio, in particolar modo quello delle cripte. Follicoli molto distanziati fra loro; il centro germinativo è molto esteso, e contiene abbondanti elementi linfoidi immaturi; le corone linfocitarie periferiche non sono molto sviluppate. Il tessuto interfollicolare è ricco di elementi linfoidi, ed il suo stroma è abbastanza sviluppato. Anche le travate di sostegno sono bene sviluppate, ricche di vasi di discreto calibro. Il reticolo della polpa è molto sviluppato; quello dei follicoli è scarsamente visibile. Le fibre elastiche formano una sottile trama.

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 16-12, 23 dicembre 1938; 2° ciclo 13-1, 20 gennaio 1939; 3° ciclo 11-2, 18 febbraio 1939.

Seconda visita 30 giugno 1939: peso Kg. 44; statura m. 1,53; modico miglioramento dei caratteri somatici e psichici; lieve accenno di sviluppo dei caratteri sessuali secondari.

Esame faringoscopico: Le tonsille palatine sono diminuite di volume, mentre i noduli nella parete posteriore della faringe sono molto ridotti per grandezza e per numero. La tonsilla faringea, per quanto ancora molto sviluppata, è notevolmente ridotta.

Biopsia: Epitelio inalterato. I fatti di infiltrazione linfocitaria a carico dell'epitelio e della tela sottomucosa sono meno evidenti. Gli elementi linfoidi sono meno stipati sia nei follicoli che nella polpa. I centri germinativi sono ridotti in estensione, e meno ricchi di elementi linfoidi immaturi.

In essi sono più evidenti gli elementi reticolari. Maggiore sviluppo dello stroma pulpare, del connettivo di sostegno, del connettivo perivascolare, e del reticolo della polpa. Notevole proliferazione delle gitterfasern del follicolo Proliferazione di modico grado delle fibre elastiche, con rari fatti di rigonfiamento.

CASO 3. — M. G., di anni 13, maschio Prima visita 10 dicembre 1938: peso Kg. 62; altezza m. 1,46; ipertimismo di grado marcato; non segni di pubertà.

Esame faringoscopico: Qualche nodulo linfatico nella parete faringea posteriore e dietro i pilastri. Tonsille palatine nettamente incastonate, criptiche, di media grandezza. Rinoscopia posteriore negativa.

Biopsia: Epitelio di sviluppo regolare con scarsa infiltrazione linfocitaria. Connettivo sottomucoso scarsamente infiltrato da linfociti. Follicoli piccoli, separati fra loro da zone di sostanza pulpare di estensione pressochè ovunque equivalente al diametro dei follicoli stessi. Centri germinativi bene sviluppati, ricchi di elementi immaturi. Corone linfocitarie bene sviluppate. Polpa ricca di elementi linfoidi con stroma connettivale poco sviluppato. Trabecole connettivali di sostegno normali. Gitterfasern della polpa e dei follicoli tenuamente disegnate. Fibre elastiche di aspetto normale.

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 28-12-1938, 4 gennaio 1939; 2° ciclo 9-2, 16 febbraio 1939; 3° cilo 9-3, 16 marzo 1939.

Seconda visita 26 luglio 1939: peso Kg. 61; altezza m. 1,45; modico miglioramento generale; comparsa di segni della pubertà.

Esame faringoscopico: Scomparsi i noduli linfatici sulla parete posteriore. Tonsille palatine pressochè immodificate.

Biopsia: Non si mettono in evidenza modificazioni degne di nota, ad eccezione di un certo grado di atrofia di centri germinativi.

CASO 4. — G. A., di anni 12, maschio. Prima visita 28 dicembre 1938: peso Kg. 55; altezza m. 1,40; ipertimismo con ipogenitalismo marcato. (V. figura 1).

Esame faringoscopico: Tonsille modicamente ipertrofiche, criptiche. Scarsi noduli linfatici sulla parete posteriore della faringe. Tonsilla faringea modicamente sviluppata.

Biopsia: Epitelio molto sviluppato in spessore, con fatti notevoli di infiltrazione linfocitaria, sia nell'epitelio di rivestimento esterno, sia, e maggiormente nell'epitelio delle cripte. I follicoli linfatici di dimensioni notevolissime, giungono a mutuo contatto, e presentano centri germinativi molto estesi, ricchissimi di elementi immaturi. Le corone linfocitarie e periferiche sono invece poco abbondanti. La polpa è ricca di elementi linfoidi, ed il suo stroma connettivale è scarso. Il Bielchowsky colora un reticolo tenue, a larghe maglie, sia nella polpa, che nei follicoli. Fibre elastiche di aspetto normale.

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 11-1, 18 gennaio 1939; 2° ciclo 16-2, 23 febbraio 1939; 3° ciclo 16-3, 23 marzo 1939.

Seconda visita 30 luglio 1939: peso Kg. 53; altezza m. 1,46; miglioramento notevole generale e sessuale. (V. figura 2).

Esame faringoscopico: Scomparsi i noduli linfatici sulla parete posteriore della faringe. Tonsille ridotte di volume. Rinoscopia posteriore negativa.

Biopsia: Epitelio invariato. Infiltrazione linfocitaria visibile solamente a carico dell'epitelio delle cripte. I follicoli di dimensioni lievemente ridotte, separati qua e là da travate di tessuto pulpare; presentano centri germinativi ridotti, rispetto all'esame precedente, e contengono forme di degenerazione nucleare a carico degli elementi linfoidi. La polpa è più povera di elementi parenchimali, e si osserva un certo grado di ipertrofia dello stroma connettivo vascolare. Col Bielchowsky il reticolo della polpa si presenta più esteso e a maglie più strette; il reticolo dei follicoli è immodificato. Si nota ancora un modico grado di proliferazione delle fibre elastiche, ma non si osservano reperti di degenerazione.

CASO 5. — B. B., di anni 15, maschio. Prima visita 7 gennaio 1939; peso Kg. 58,100; altezza m. 1,48; ipertimismo; nessun segno di pubertà.

Esame faringoscopico: Tonsille piccole, incastonate, specie la S. Tonsilla faringea bilobata.

Biopsia: Epitelio normale con scarsi fatti di infiltrazione linfocitaria. Follicoli di medie dimensioni separati fra loro da ampie zone di polpa. Centri germinativi ricchi di elementi immaturi; corone linfocitarie non molto abbondanti. Polpa ricca di elementi linfoidi. Trabecole di sostegno esili. Gitterfasern della polpa finemente disegnate. Reticolo dei follicoli scarsamente visibile. Trama elastica fine e poco sviluppata.

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 27-1, 7 febbraio 1939; 2° ciclo 21-3, 1° aprile 1939; 3° ciclo 25-4, 1° maggio 1939.

Seconda visita 16 settembre 1939: peso Kg. 56; altezza m. 1,50; miglioramento generale; comparsa dei caratteri sessuali secondari.

Esame faringoscopico: Tonsille ridotte ancora di volume. Tonsilla faringea quasi scomparsa.

Biopsia: Epitelio non modificato. Gli elementi linfoidi sono di dimensioni un po' ridotte, e nei loro centri germinativi difficilmente identificabili e ridotti in estensione, gli elementi immaturi sono grandemente diminuiti. Lo stroma pulpare, il connettivo di sostegno, il reticolo della polpa presentano un maggiore sviluppo. Anche il reticolo intrafollicolare è meglio visibile. Modica proliferazione delle fibre elastiche.

CASO 6. — C. G., di anni 12, maschio. Prima visita 8 gennaio 1939: peso Kg. 71,200; altezza m. 1,58; ipertimismo con notevole grado di ipogenitalismo.

Esame faringoscopico: Faringe stretta un poco profonda con numerosi noduli linfatici. Tonsille ipertrofiche con cripte contenenti sostanza caseosa. Tonsilla faringea modicamente ipertrofica.

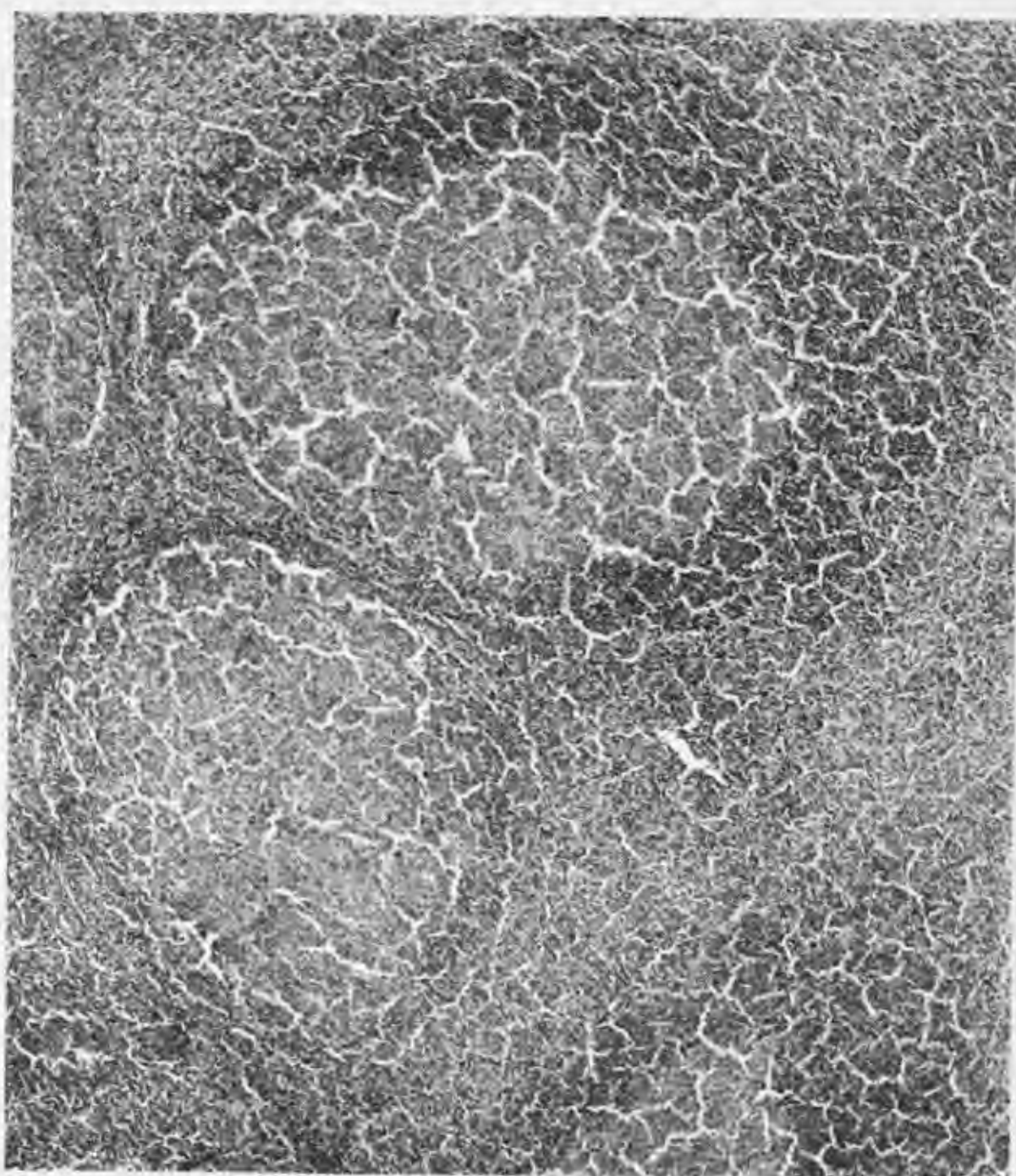



FIG. 3. FIG. 4.

C. G., di anni 12 (Caso n. 6).
Biopsie di tonsilla palatina prima e dopo l'irradiazione del timo.
(Ematossilina-eosina. Microscopio Koristka - Obb. 2 - Ocul. 2).

Biopsia: Epitelio normale con fatti di infiltrazione linfocitaria molto abbondanti. Follicoli numerosissimi che giungono a mutuo contatto, ed in numerosi punti a contatto dell'epitelio. Centri germinativi molto evidenti, ricchi di elementi linfoidi immaturi; corone linfocitarie abbondantissime. Polpa ricca di elementi linfoidi; stroma pulpare di aspetto normale. Travate connettivali di sostegno esili. Ben evidente il reticolo della polpa. Reticolo follicolare ben visibile in corrispondenza della periferia del nodulo. Trama elastica bene evidente. (V. figure 3 e 5).

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 13-1, 20 gennaio 1939; 2° ciclo 11-2 23 febbraio 1939. 3° ciclo 16-3, 23 marzo 1939.

Seconda visita 5 agosto 1939: peso Kg. 58,600; altezza m. 1,62 1/2; notevole miglioramento generale e specialmente a carico dell'apparato sessuale.

Esame faringoscopico: Scarsi noduli linfatici sulla parete posteriore della faringe. Tonsille palatine notevolmente diminuite di volume, incastonate, con qualche cripta. Tonsilla faringea di dimensioni ridotte.

Biopsia: Epitelio non alterato, notevolmente infiltrato da linfociti. I follicoli si spingono fino a contatto dell'epitelio stesso. A carico di essi si notano fatti di atrofia con scomparsa o riduzione notevole del centro germinativo, e diminuzione degli elementi

linfoidi di tutto il follicolo. Anche la polpa presenta, rispetto alla prima biopsia, notevole povertà di elementi parenchimali. Non alterazioni rilevabili a carico dello stroma pulpare, delle travate di sostegno, e del reticolo, sia pulpare, che follicolare. Modica proliferazione delle fibre elastiche, senza fatti generativi. (V. figure 4 e 6).

CASO 7. — D. M., di anni 10, maschio. Prima visita 15 gennaio 1939: peso Kg. 39,500; altezza m. 1,30; iperliroidismo; ritenzione del testicolo di sinistra.

Esame faringoscopico: Faringe stretta. Tonsille palatine e tonsilla faringea ipertrofiche.

Biopsia: Epitelio normale con infiltrazione linfocitaria di notevole grado. Connettivo sottomucoso poco abbondante. I follicoli molto numerosi, quasi a mutuo contatto, giungono fino a contatto dell'epitelio. I centri germinativi sono molto sviluppati, e stipati di elementi immaturi; le corone linfocitarie sono di medio spessore. Polpa di aspetto normale. Reticolo della polpa ben disegnato, a larghe maglie. Reticolo dei follicoli poco evidente. Trama elastica sottile.

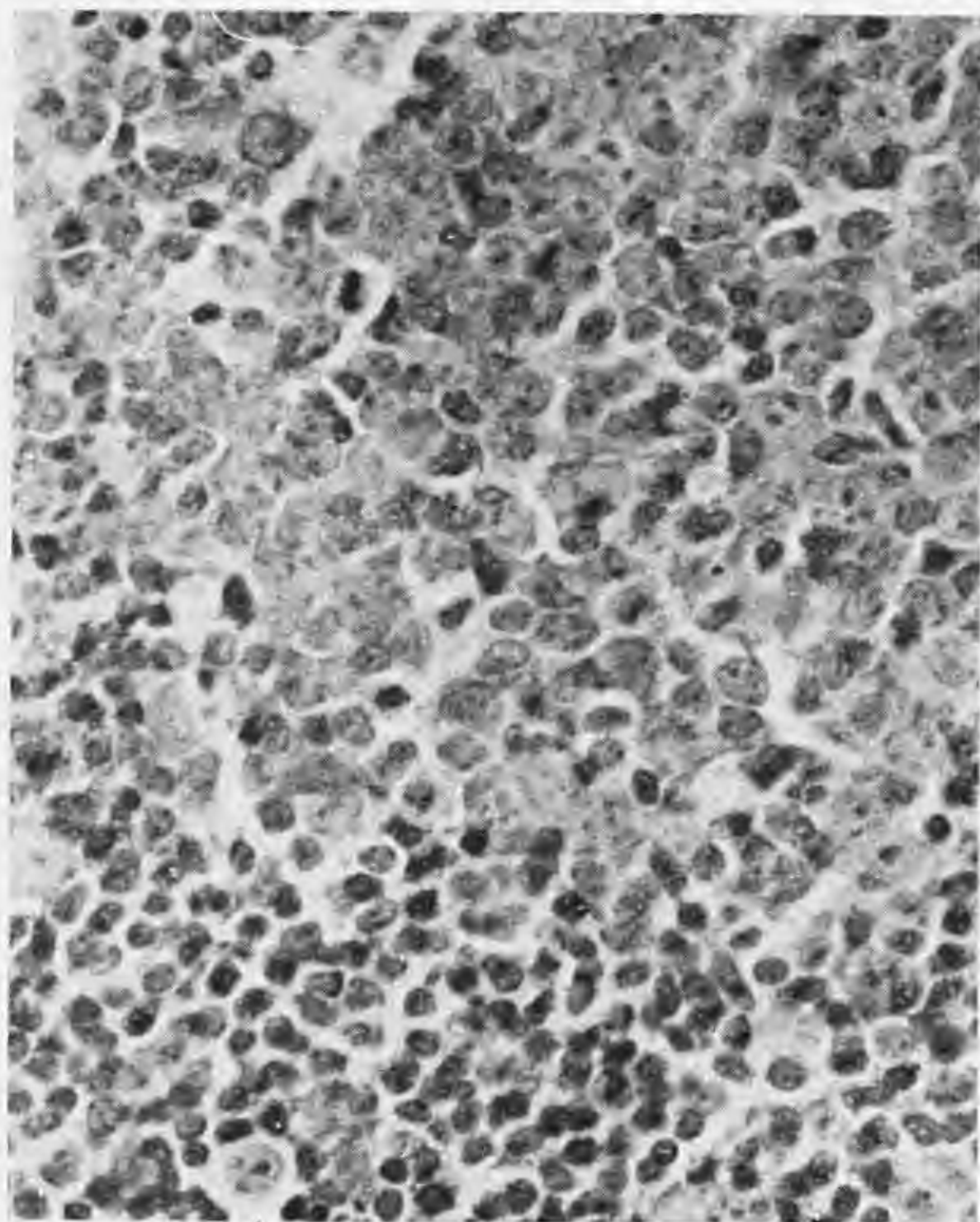
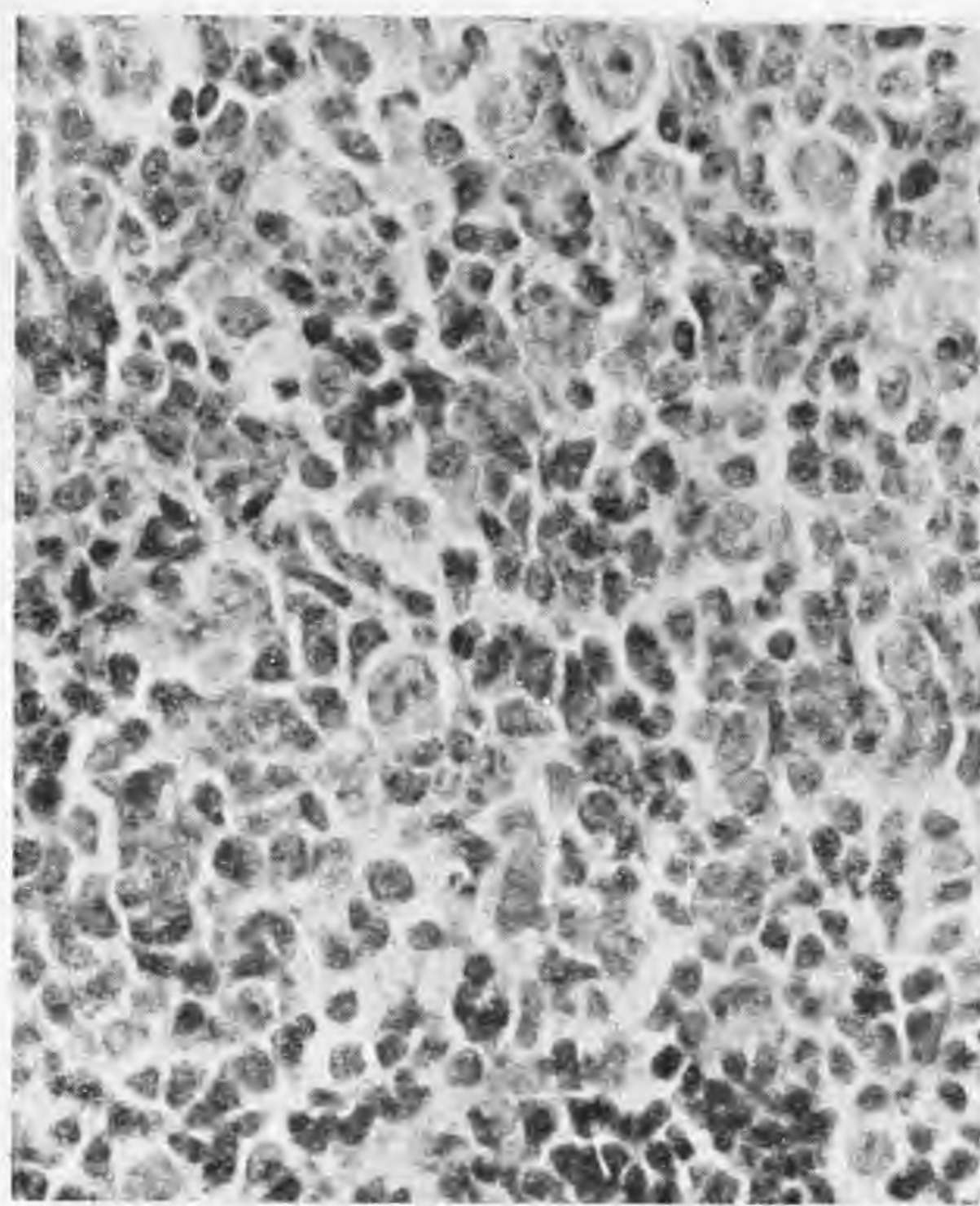



FIG. 5. FIG. 6.

Particolari delle microfotografie precedenti.
(Ematossilina-eosina. Microscopio Koristka - Obb. 7 - Ocul. 2).

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 25-1, 2 febbraio 1939; 2° 28-2, 7 marzo 1939; 3° ciclo 30-3, 11 aprile 1939.

Seconda visita 20 agosto 1939: peso Kg. 35; altezza m 1,36; miglioramento generale; il testicolo ritenuto, è disceso nello scroto.

Esame faringoscopico: Sia le tonsille palatine che la tonsilla faringea appaiono notevolmente diminuite di volume.

Biopsia: Epitelio inalterato. Fatti di infiltrazione linfocitaria non modificati. I follicoli non presentano modificazioni evidenti, ad eccezione di una modica riduzione del loro volume, mentre si notano fatti di atrofia della polpa con degenerazioni nucleari di elementi linfoidi, e notevole ipertrofia dello stroma e delle gitterfasern. Proliferazione anche delle fibre elastiche con rari reparti di rigonfiamento.

CASO 8. — D. S., di anni 11, maschio. Prima visita 7 febbraio 1939; peso Kg. 40,500; altezza m. 1,31; ipertimismo di notevole grado; testicoli ritenuti.

Esame faringoscopico: Faringe profonda con piccoli noduli. Tonsille palatine fortemente ipertrofiche, tanto da giungere a contatto sulla linea mediana. Già adenoidectomizzato.

Biopsia: Epitelio di spessore notevole, infiltrato da gran numero di linfociti. I follicoli, numerosissimi, giungono a mutuo contatto, e a contatto dell'epitelio. Sono estesi, con centri germinativi sviluppatissimi, e corone linfocitarie abbondanti. Anche la polpa

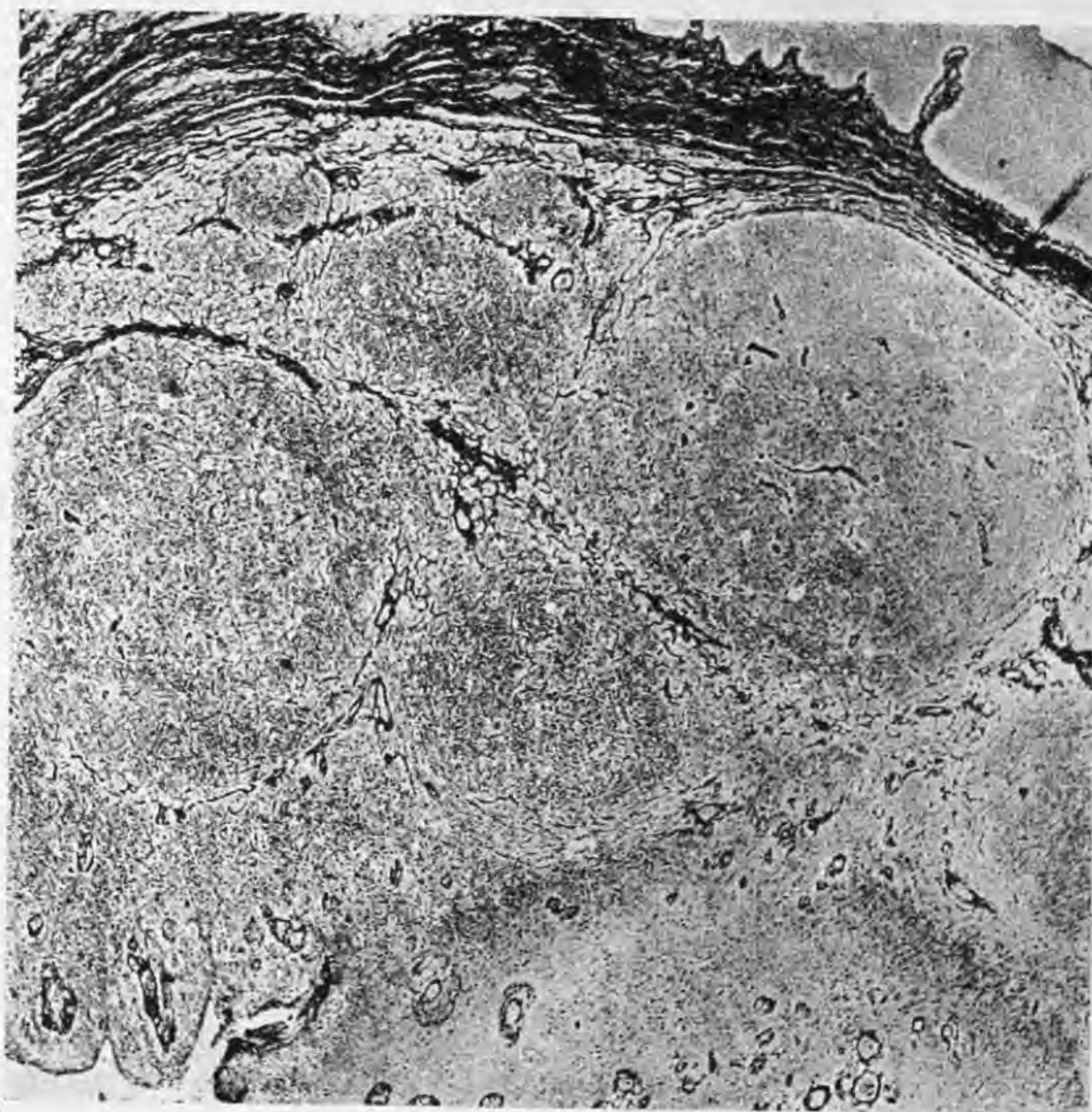



FIG. 7.

FIG. 8.

D. S., di anni 11 (Caso n. 8).
Biopsie di tonsille palatine prima e dopo l'irradiazione del timo.
(Bielchowsky - Microscopio Koristka - Obb. 2 - Ocul 2).

è ricchissima di elementi linfoidi, e presenta uno stroma scarsamente sviluppato. Il reticolo è scarsamente visibile, sia nella polpa, che nei follicoli. (V. fig. 7). La trama elastica è tenue.

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 4-3, 11 marzo 1939; 2° ciclo 13-4, 20 aprile 1939; 3° ciclo 16-5, 25 maggio 1939.

Seconda visita 12 ottobre 1939: peso Kg. 40,200; altezza m. 1,34; miglioramento notevole; i testicoli sono scesi nello scroto.

Esame faringoscopico: Non noduli sulla parete posteriore della faringe. Tonsille ancora ipertrofiche, ma ridotte di volume.

Biopsia: Epitelio inalterato. Fatti di infiltrazione linfocitaria ridotti. I follicoli, ancora numerosi, sono separati da travate di tessuto pulpare. I follicoli sono in toto ridotti di volume meno ricchi di elementi linfoidi, ed i centri germinativi sono scarsamente visibili. La polpa presenta una netta ipertrofia dello stroma e specialmente delle gitterfasern. (V. fig. 8). Proliferazione delle fibre elastiche.

Caso 9. — P. B., di anni 10, maschio. Prima visita 15 febbraio 1939; peso Kg. 45; altezza m. 1,35; ipertimismo.

Esame faringoscopico: Faringe stretto e poco profondo con molti noduli linfatici. Tonsille palatine procidenti, ipertrofiche. Non veg. adenoidi.

Biopsia: Epitelio di notevole spessore, con frequenti fatti di corneificazione; fatti notevolissimi di infiltrazione linfocitaria a carico dell'epitelio e del connettivo sottomucoso. Follicoli grandi, a mutuo contatto, con centri germinativi molto estesi ricchi di elementi immaturi, e corone linfocitarie scarsissime. Nella polpa aggregati di plasmacellule e gruppi di polinucleati. Stroma pulpare molto sviluppato, ricco di vasi. Reticolo della polpa ben visibile, a maglie piuttosto fitte. Reticolo dei follicoli più tenue, ma bene evidente. Ricca trama elastica.

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 9-3, 16 marzo 1939; 2° ciclo 6-4, 15 aprile 1939; 3° ciclo 6-5, 16 maggio 1939.

Seconda visita 2 ottobre 1939: peso Kg. 42; altezza m. 1,37; miglioramento generale discreto.

Esame faringoscopico: Scarsi noduli linfatici sulla parete posteriore della faringe. Tonsille un poco ridotte di volume.

Biopsia: Epitelio e connettivo sottomucoso meno infiltrati da linfociti. Follicoli ridotti per estensione, con centri germinativi ancora molto ricchi di elementi immaturi. Polpa più povera di linfociti. Stroma della polpa molto sviluppato. Non modificazioni apprezzabili delle gitterfasern e delle fibre elastiche.

Caso 10. — C. F., di anni 12, maschio. Prima visita 20 febbraio 1939: peso Kg. 47,200; altezza m. 1,36; ipertimismo ed ipotiroidismo in eredoluetico.

Esame faringoscopico: Faringe stretto profondo, con qualche nodulo linfatico. Tonsille palatine procidenti, fortemente ipertrofiche, con numerose cripte. Tonsilla faringea modicamente ipertrofica.

Biopsia: Epitelio di notevole spessore, infiltrato di gran numero di linfociti. Follicoli a mutuo contatto, molto estesi, con grandi centri germinativi stipati di elementi immaturi. Anche le corone linfocitarie sono discretamente spesse. La polpa è molto ricca di elementi linfoidi, ed il suo stroma è poco sviluppato. Il reticolo è scarsamente visibile, a larghe maglie, sia nella polpa che nei follicoli. Finissima la trama elastica.

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 20-3, 28 marzo 1939; 2° ciclo 21-4, 29 aprile 1939; 3° ciclo 18-5, 24 maggio 1939.

Seconda visita 10 ottobre 1939: peso Kg. 46; altezza m. 1,36 1/2; condizioni generali non apprezzabilmente modificate.

Esame faringoscopico: Persistono immutate le condizioni descritte.

Biopsia: Non apprezzabili modificazioni del quadro istologico, ad eccezione di una scarsa riduzione dell'estensione dei centri germinativi.

Caso 11. — R. M., di anni 13 e 1/2, maschio. Prima visita 22 febbraio 1939: peso Kg. 58,700; altezza m. 1,44; ipertimismo.

Esame faringoscopico: Faringe largo con rari noduli. Tonsille pendule, di media grandezza. Tonsilla faringea notevolmente sviluppata, bilobata.

Biopsia: Epitelio di spessore normale, con abbondanti infiltrazioni linfocitarie. I follicoli grandi, giungenti a mutuo contatto, presentano centri germinativi molto estesi, in cui sono stipatissimi gli elementi immaturi. I mantelli linfocitari sono relativamente

poco sviluppati. La polpa è ricchissima di elementi linfoidi, con stroma scarso; le gitterfasern della polpa formano un reticolo molto tenue, a maglie grandissime. Quelle dei follicoli non sono visibili. Trama elastica sottile. (V. fig. 9).

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 10-3, 16 marzo 1939; 2° ciclo 6-4, 12 aprile 1939; 3° ciclo 3-5, 9 aprile 1939.

Seconda visita 1° ottobre 1939: Peso Kg. 56; altezza m. 1,47; miglioramento generale.

Esame faringoscopico: Si nota soltanto una notevole diminuzione di volume della tonsilla faringea.

Biopsia: Epitelio inalberato; diminuzione dei fatti di infiltrazione anche a carico del connettivo sottomucoso. I follicoli un poco diminuiti in estensione, separati da zone di tessuto pulpare, presentano uno stato spiccato di atrofia, con fatti degenerativi a carico dei nuclei. La polpa è impoverita di elementi linfoidi, mentre il suo stroma è notevolmente ipertrofico. Il reticolo della polpa è a maglie più fitte, specie intorno ai follicoli. Proliferazione delle gitterfasern anche nell'interno dei follicoli stessi. Proliferazione e degenerazione (rigonfiamento, vacuolizzazione) delle fibre elastiche. (V. fig. 10).

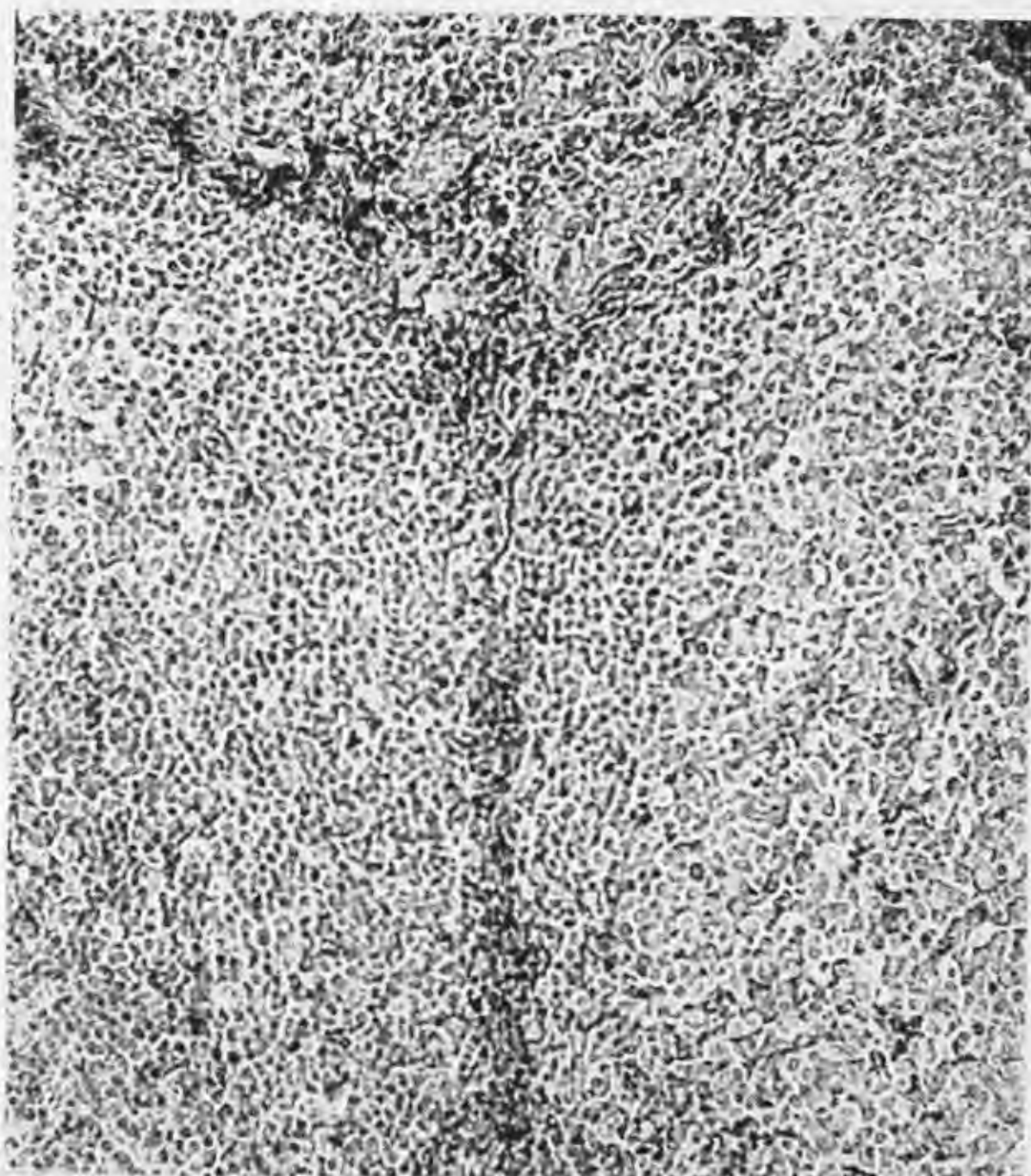



FIG. 9. FIG. 10.

R. M., di anni 13 1/2 (Caso n. 11).
Biopsie di tonsille palatine prima e dopo l'irradiazione del timo.
(Mallory - Microscopio Koristka - Obb. 4 - Ocul. 2).

CASO 12. — D. V. F., di anni 7, maschio. Prima visita 1° marzo 1939: Peso Kg. 35,300; altezza m. 1,23 1/2; ipertimismo; ipogenitalismo; i testicoli molto piccoli si palpano fissi all'anello inguinale.

Esame faringoscopico: Palato ogivale. Faringe largo con qualche nodulo linfatico. Tonsille incastonate, di media grandezza con cripte profonde. Non vegetazioni adenoidi.

Biopsia: Epitelio di sviluppo normale con fatti di infiltrazione linfocitaria abbondanti. Tabe connettivale sottomucosa scarsa, in molti tratti infiltrata da linfociti. In alcuni punti il disegno dei follicoli giunge in contatto dell'epitelio. I follicoli sono adiacenti l'uno all'altro, di volume notevole con centri germinativi sviluppatissimi e ricchi di elementi linfoidi immaturi. I mantelli linfocitari periferici sono invece di dimensioni ridotte. La polpa è ricca di elementi linfoidi, e lo stroma è bene sviluppato. Le fibre del reticolo della polpa disegnano una trama ben visibile. Quelle del follicolo sono scarsamente evidenti. Le fibre elastiche sono bene disegnate, e non presentano alterazioni degenerative.

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 14-3, 21 marzo 1939; 2° ciclo 27-4, 4 maggio 1939; 3° ciclo 30-5, 10 giugno 1939.

Seconda visita 12 ottobre 1939: Peso Kg. 24,200; altezza m. 1,26 1/2; miglioramento ge-

nerale di notevole grado; i testicoli sono ingrossati e discesi nelle borse, se pure incompletamente.

Esame faringoscopico: Faringe largo senza noduli linfatici sulla parete posteriore. Tonsille di dimensioni un po' ridotte, incastonate.

Biopsia: Epitelio bene sviluppato con rari fatti di infiltrazione linfocitaria. Molto sviluppato il concetto sottomucoso. Follicoli numerosi e grandi, ma nettamente divisi dalla sostanza pulpare in cui si nota intensa proliferazione della trama connettivale e dei vasi, particolarmente intorno ai follicoli. I centri germinativi sono notevolmente ridotti, e nel follicolo prevalgono gli elementi maturi. Sono inoltre repertabili fatti di degenerazione nucleare. Le gitterfasern della polpa dimostrano una notevole proliferazione rispetto alla biopsia precedente Proliferazione delle fibre elastiche con reperti di rigonfiamento e di vacuolizzazione.

Caso 13. — D. P. G., di anni 12, maschio. Prima visita 6 marzo 1939; peso Kg. 46,900; altezza m. 1,53; ipertimismo; ritenzione bilaterale dei testicoli.

Esame faringoscopico: Tonsille palatine ipertrofiche con cripte bene evidenti. Faringe profonda con qualche nodulo linfatico sulla parete posteriore.

Biopsia: Epitelio bene sviluppato, con fatti di infiltrazione linfocitaria nelle cripte. Follicoli molto sviluppati, con centri germinativi non molto estesi, ricchi di elementi linfoidi immaturi, e corone linfocitarie proporzionalmente molto abbondanti. Polpa abbastanza ricca di elementi linfoidi con stroma bene sviluppato; trabecole connettivo-vascolari dividono i vari follicoli. Le gitterfasern della polpa e dei follicoli formano un reticolo a maglie strette, bene evidenti. Fibre elastiche senza fatti di degenerazione.

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 21-3, 28 marzo 1939; 2° ciclo 29-4, 6 maggio 1939; 3° ciclo 28-5, 4 giugno 1939.

Seconda vivita 12 ottobre 1939: peso Kg. 46; altezza m. 1,57; miglioramento notevole; i testicoli sono scesi nello scroto.

Esame faringoscopico: Tonsille di dimensioni un po' ridotte. Noduli linfatici nella parete posteriore faringea di dimensioni ridotte.

Biopsia: Epitelio inalterato, con scarsi fatti di infiltrazione nelle cripte. Follicoli di dimensioni immutate senza evidenti modificazioni. Lo stroma pulpare si presenta ancor più sviluppato che nella biopsia precedente, e forma abbondanti trabecolature che circondano i follicoli, e li dividono uno dall'altro. Iperplasia notevole delle gitterfasern della polpa e dei follicoli. Proliferazione delle fibre elastiche con fatti di rigonfiamento e di vacuolizzazione.

Caso 14. — S. S., di anni 11, maschio. Prima visita 25 marzo 1939: peso Kg. 40,900; altezza m. 1,45; ipertimismo, lieve ipoparatiroidismo.

Esame faringoscopico: Faringe larga e profonda con numerosi noduli linfatici. Tonsille ipertrofiche, procidenti. Tonsilla faringea ipertrofica, bilobata.

Biopsia: Epitelio di sviluppo regolare, con infiltrazione linfatica abbondante. I follicoli sono molto estesi e giungono a mutuo contatto; i centri germinativi sono notevolmente sviluppati, ricchi di elementi immaturi; i mantelli linfocitari relativamente poco estesi. La polpa è ricca di elementi linfatici con connettivo scarso. Reticolo tenue, a maglie larghe. Fibre elastiche scarse e sottili.

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 4-4, 11 aprile 1939; 2° ciclo 2-5, 9 maggio 1939; 3° ciclo 29,5, 5 giugno 1939.

Seconda visita 15 ottobre 1939: peso Kg. 39; altezza m. 1,47; miglioramento generale di medio grado.

Esame faringoscopico: Persiste qualche nodulo linfatico sulla parete posteriore della faringe. Tonsille palatine scarsamente diminuite di volume. Tonsilla faringea ridotta.

Biopsia: Epitelio inalterato. Follicoli linfatici ancora molto estesi, e giungenti in alcuni punti a contatto con l'epitelio, e quasi ovunque a mutuo contatto. Tuttavia anche in questo caso i centri germinativi sono ridotti, e si osservano fatti lievi di atrofia follicolare. Lo stroma pulpare è un po' ipertrofico. Il reticolo appare inalterato, ad eccezione di quello follicolare che è meglio visibile. Proliferazione delle fibre elastiche senza alterazioni degenerative.

Caso 15. — A. G., di anni 11, maschio. Prima visita 4 aprile 1939: peso Kg. 38; altezza 1,40 1/2; ipertimismo.

Esame faringoscopico: Faringe stretta e poco profonda con larghi e numerosi noduli linfatici sulla parete posteriore. Tonsille ipertrofiche procidenti.

Biopsia: Epitelio di spessore notevole, con scarsi fatti di infiltrazione linfoide. Tela sottomucosa spessa. Follicoli di medio volume separati fra loro da travate di tessuto pulpare. Nei centri germinativi, molto sviluppati, contenenti numerosi elementi linfoidi immaturi, predominano però gli elementi reticolari. Corone linfocitarie periferiche abbondanti. Polpa non molto ricca di linfociti; stroma connettivo vascolare molto abbondante; reticolo pulpare a maglie tenui, ma abbastanza fitte. Anche il reticolo dei follicoli è bene evidente. Trabecolatura elastica abbondante.

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 14-4, 20 aprile 1939; 2° ciclo 10-5, 16 maggio 1939; 3° ciclo 6-6, 14 giugno 1939.

Seconda visita 26 ottobre 1939: peso Kg. 38; altezza m. 1,43; miglioramento generale di medio grado.

Esame faringoscopico: Noduli linfatici sulla parete posteriore ridotti. Tonsille diminuite di volume, particolarmente la tonsilla D.

Biopsia: Non si mettono in evidenza modificazioni degne di nota, ad eccezione di rari fatti degenerativi a carico dei nuclei degli elementi linfoidi follicolari. Elementi reticolari dei follicoli iperplastici.

Caso 16. — V. M., di anni 9, maschio. Prima visita 5 aprile 1939: peso Kg. 41; altezza m. 1,36; ipertimismo con note di ipotiroidismo ed ipogenitalismo.

Esame faringoscopico: Colonne linfatiche latero-faringee. Noduli linfatici sulla parete posteriore. Tonsille procidenti, piccole, specie la S. Tonsilla faringea ipertrofica, bilobata.

Biopsia: Epitelio regolare con fatti di infiltrazione linfocitaria nelle cripte. Tela sottomucosa parzialmente infiltrata da linfociti. Follicoli ben demarcati, grandi; i loro centri germinativi sono bene sviluppati, ricchi di elementi linfoidi immaturi. Le corone linfocitarie sono di notevole estensione. La polpa è poco ricca di elementi linfoidi, e si nota una notevole iperplasia del suo stroma. La colorazione di Mallory mette in risalto questa ipertrofia dello stroma pulpare, con formazione di numerose trabecolature connettivali disposte a preferenza attorno ai follicoli. Tali formazioni connettivali si riscontrano anche all'interno dei follicoli. Le gitterfasern della polpa ed anche quelle dei follicoli formano un reticolo molto sviluppato e bene evidente. Abbondante trama elastica senza fatti di degenerazione.

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 22-4, 29 aprile 1939; 2° ciclo 25-5, 27 maggio 1939; 3° ciclo 10-6, 17 giugno 1939.

Seconda visita 22 ottobre 1939: peso Kg. 38; altezza m. 1,39; miglioramento dei caratteri generali e genitali.

Esame faringoscopico: Riduzione di numero e volume dei follicoli linfatici nella parete posteriore della faringe. Persistono i cordoni linfatici dietro i pilastri posteriori. Le tonsille sono ridotte notevolmente di volume. Tonsilla faringea anche essa ridotta di volume.

Biopsia: Epitelio immodificato; persistono scarsi fatti di infiltrazione linfocitaria a carico della tela sottomucosa. I follicoli sono numerosi, vicini l'uno all'altro, ma presentano fatti di marcata atrofia, specie a carico del centro germinativo: in essi non è raro riscontrare fatti di degenerazione nucleare a carico degli elementi linfoidi. Anche la polpa è povera di elementi parenchimali, mentre si nota intensa proliferazione dello stroma, messa bene in evidenza dalla colorazione di Mallery. Proliferazione delle gitterfasern della polpa e dei follicoli. Proliferazione anche delle fibre elastiche con numerosi fatti di rigonfiamento, di vacuolizzazione, e più rari di frammentazione.

Caso 17. — G. F., di anni 11, maschio. Prima visita 20 aprile 1939: peso Kg. 41; altezza m. 1,34; ipertimismo marcato; ritenzione bilaterale dei testicoli.

Esame faringoscopico: Faringe normale con piccoli noduli linfatici sul fondo. Tonsille di media grandezza.

Biopsia: Epitelio di spessore normale con rari fatti di corneificazione. Connettivo sottomucoso bene sviluppato, in alcuni punti infiltrato da linfociti. Follicoli grandi; nei centri germinativi si nota una prevalenza degli elementi reticolari; corone linfocitarie bene visibili. Rari aggregati di plasmacellule nella polpa che presenta uno stroma con-

nettivo molto sviluppato e molto ricco di vasi. Reticolo della polpa molto sviluppato. Reticolo follicolare più tenue. Fibre elastiche relativamente abbondanti.

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 30-4, 8 maggio 1939; 2° ciclo 4-6, 11 giugno 1939; 3° ciclo 30-6, 6 luglio 1939.

Seconda visita 20 novembre 1939: peso Kg. 39; altezza m. 1,36; miglioramento notevole delle condizioni generali. I testicoli sono scesi nello scroto.

Esame faringoscopico: Noduli sulla parete posteriore del faringe quasi scomparsi. Tonsille palatine non modificate.

Biopsia: Epitelio e connettivo sottomucoso inalterati. Follicoli ridotti di estensione, separati fra loro da tralci di sostanza pulpare, poveri di cellule, e ricchi di una fine trabecolatura connettivale e di vasi. Nei centri germinativi si nota una prevalenza ancor più netta degli elementi reticolari. Stroma e gitterfasern della polpa non modificati. Gitterfasern del follicolo iperplastiche. Proliferazione delle fibre elastiche con fatti di rigonfiamento e di vacuolizzazione.

Caso 18. — A. P., di anni 12 1/2, maschio. Prima visita 25 aprile 1939: peso Kg. 60,500; altezza m. 1,52; ipertimismo notevole; ritenzione bilaterale dei testicoli.

Esame faringoscopico: Faringe stretto con qualche nodulo. Tonsille ipertrofiche procidenti, con cripte piccole Tonsilla faringea ipertrofica.

Biopsia: Epitelio di spessore normale, scarsamente infiltrato. Tela sottomucosa bene sviluppata. Centri germinativi dei follicoli bene marcati, e corone linfocitarie non molto abbondanti. Numerosi elementi linfoidi immaturi nei centri germinativi. Scarso tessuto pulpare ricco di linfociti fra i follicoli. Stroma tessuto pulpare ricco di linfociti fra i follicoli. Stroma pulpare bene sviluppato. Reticolo della polpa tenue, a larghe maglie. Reticolo dei follicoli non molto evidente. Trama elastica delicata.

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 11-5, 20 maggio 1939; 2° ciclo 10-6, 17 giugno 1939; 3° ciclo 11-7, 17 luglio 1939.

Seconda visita 20 novembre 1939: peso Kg. 55; altezza m. 1,55; miglioramento generale di grado notevole; i testicoli sono scesi nello scroto.

Esame faringoscopico: Scarsi noduli linfatici sulla parete posteriore della faringe. Tonsille palatine e faringea notevolmente diminuite di volume.

Biopsia: Epitelio e connettivo sottomucoso non alterati. Follicoli ridotti di dimensione e di numero con centri germinativi scomparsi per l'alto grado di atrofia follicolare. Tessuto pulpare più esteso, povero di linfociti, con notevole iperplasia dello stroma connettivale ben disegnato specie intorno ai vasi. Gitterfasern ipertrofiche, sia nella polpa, che nel follicolo. Proliferazione delle fibre elastiche con reperti di rigonfiamento, vacuolizzazione e frammentazione.

Caso 19. — P. C., di anni 12, maschio. Prima visita 5 maggio 1939: peso Kg. 54; altezza m. 1,37; ipertimismo marcato; ipogenitalismo con monocriptorchidismo.

Esame faringoscopico: Faringe stretto. Tonsille palatine ipertrofiche con cripte numerose. Non vegetazioni adenoidi.

Biopsia: Epitelio normale con infiltrazione linfocitaria nelle cripte. Tela connettivale sottomucosa bene sviluppata. Follicoli numerosi con centri germinativi molto ampi, ricchi di elementi immaturi e di lacune vascolari; corone linfocitarie poco estese. Polpa molto ricca di elementi linfoidi con stroma scarsamente sviluppato. Trabecole di sostegno esili. Le gitterfasern della polpa formano un reticolo delicato particolarmente evidente intorno ai follicoli ed ai vasi. Le fibre del reticolo follicolare sono scarsamente visibili. Le fibre elastiche formano un disegno delicato.

Applicazioni roentgen: 1° ciclo 20-5, 27 maggio 1939; 2° ciclo 20-6, 27 giugno 1939; 3° ciclo 19-7, 26 luglio 1939.

Seconda visita 1° dicembre 1939: peso Kg. 46; altezza m. 1,41; notevole miglioramento generale, ed a carico dell'apparato sessuale. Anche il secondo testicolo è sceso nello scroto.

Esame faringoscopico: Faringe stretto. Tonsille non apparentemente modificate.

Biopsia: Epitelio indenne; immodificati i fatti di infiltrazione linfocitaria. Follicoli di dimensioni ridotte; centri germinativi meno estesi per atrofia, con diminuizione degli elementi linfociti, e rari fatti di degenerazione nucleare (picnosi, cariolisi). Elementi del reticolo follicolare non alterati. Polpa impoverita di elementi parenchimali con proporzionale ipertrofia dello stroma. Ipertrofia delle gitterfasern della polpa particolarmente addensate alla periferia dei follicoli. Gitterfasern del follicolo invariate. Proliferazione delle fibre elastiche con reperti di rigonfiamento

CONSIDERAZIONI.

I reperti che abbiamo sopra descritti sono di per sè stessi talmente evidenti, che poche osservazioni ci restano a fare per concludere questa nostra serie di ricerche.

Ad eccezione di un solo caso in cui la roentengterapia del timo non ha portato a modificazioni apprezzabili delle formazioni linfatiche della faringe, nella grande maggioranza dei soggetti trattati l'irradiazione del timo ha determinato, dopo un congruo periodo di tempo, una regressione di grado più o meno marcato, sia macroscopica, che istologica degli aggregati linfoidi stessi.

Macroscopicamente infatti si è osservata diminuzione di volume, e spesso, scomparsa dei noduli linfatici prima esistenti sulla parete posteriore della faringe e dietro ai pilastri; riduzione di volume delle vegetazioni adenoidi, quando esse erano presenti, e diminuzione di volume anche delle tonsille palatine.

Istologicamente il confronto fra le due biopsie ha messo in evidenza quasi costantemente nella seconda fatti di atrofia del parenchima tonsillare, con relativa iperplasia dello stroma connettivo-vascolare, delle gitterfasern, e delle fibre elastiche che spesso erano degenerate.

L'atrofia in alcuni casi colpiva di preferenza la polpa, nella maggior parte dei soggetti invece i follicoli; si trattava però sempre di differenze di grado alle quali non si può certamente attribuire valore alcuno.

Crediamo dover mettere in evidenza che tali risultati a carico delle formazioni linfo-adenoidee del rinofaringe sembrano avere una certa proporzionalità con il miglioramento generale che questi soggetti hanno mostrato dopo l'irradiazione del timo.

Questi risultati infatti sono stati molto notevoli nei casi nn. 4, 5, 6, 7, 8, 11, 13, 16, 17, 18 e 19, un poco più modesti nei casi nn. 1, 2, 3, 9, 14 e 15, nei quali il miglioramento generale è stato meno netto, e quasi negativi nel caso n. 10, nel quale all'ipertimismo si associava un chiaro quadro di ipotiroidismo ed una eredolue, e quindi l'ipertrofia linfoadenoidea del rinofaringe riposava sopra un terreno costituzionale fortemente degenerato su base pluriglandolare.

Nè si può obbiettare che le alterazioni da noi riscontrate nelle tonsille dei nostri pazienti dopo l'irradiazione della ghiandola timo, potrebbero essere dovute all'azione dei raggi X, perchè a tale obbiezione contrastano due dati di fatto:

— il primo, indiretto, che alterazioni analoghe sono state osservate negli animali stimizzati nei quali non è stata praticata nessuna irradiazione;

— il secondo, diretto, che, come già si è messo in evidenza, abbiamo avuto la massima cura perchè il cono dei raggi non interessasse in alcun modo nè il faringe, nè le regioni vicine.

D'altra parte le modificazioni istologiche da noi osservate non concordano con quelle, caratterizzate prevalentemente da fenomeni di degenerazione e di distruzione, che si osservano in un tessuto linfatico irradiato (Regaud e Lacassagne (8)), e neppure con quelle descritte nelle tonsille palatine ipertrofiche trattati con raggi Roentgen (Sangiovanni (9)).

Qui, infatti, ad una graduale distruzione e scomparsa dei follicoli, si associa costantemente un'abbondante produzione di elementi infiammatori

(plasmacellule) e la presenza di masserelle di protoplasma coagulato. Inoltre c'è sempre una evidente alterazione e degenerazione dell'epitelio delle cripte tonsillari che noi non abbiamo mai osservato.

Noi non vogliamo per ora occuparci dell'interpretazione che possa essere avanzata per spiegare i fatti osservati, ma crediamo di dover mettere in risalto che queste nostre ricerche:

1) confermano anche per l'uomo i risultati ottenuti nel nostro precedente lavoro (2) sull'influenza che ha sulle formazioni linfatiche del rinofaringe la soppressione del timo, in questo caso ottenuta con i raggi Roentgen. Cioè che essa in soggetti prepuberi determina dopo un adeguato periodo di tempo la regressione di dette formazioni;

2) da un punto di vista pratico rendono ancora più evidenti i vantaggi della roentgenterapia del timo nella sindrome ipertimica, poichè per essa si ottiene anche una regressione delle formazioni linfoadenoidee del rinofaringe in questi soggetti sempre patologicamente ipertrofiche.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato in 19 soggetti affetti da sindrome ipertimica le formazioni linfatiche del rinofaringe prima e dopo l'involuzione del timo, ottenuta mediante i raggi Roentgen.

Macroscopicamente hanno osservato una regressione di grado più o meno marcato dei noduli linfatici faringei, delle vegetazioni adenoidi, quando erano presenti, ed anche delle tonsille palatine.

Istologicamente, sopra pezzi asportati per biopsia da queste ultime, hanno trovato atrofia del parenchima tonsillare con relativa iperplasia dello stroma connettivo-vascolare, delle gitterfasern e delle fibre elastiche, spesso in degenerazione.

Secondo gli AA. questi risultati sembrano avere una certa proporzionalità con il miglioramento generale osservato nei soggetti esaminati e, per numerose considerazioni, non possono essere dovute all'azione dei raggi Roentgen.

Pertanto viene confermato nell'uomo prepubere ciò che gli AA. hanno in un precedente lavoro dimostrato, per mezzo dell'asportazione chirurgica del timo nel cane, e cioè che la soppressione di questa ghiandola determina la regressione delle formazioni linfatiche del rino-faringe. Inoltre è data una nuova dimostrazione dei vantaggi della Roentgenterapia del timo nei soggetti affetti da sindrome ipertimica, poichè in questi le formazioni linfoadenoidee del rino-faringe sono quasi sempre patologicamente ipertrofiche.

BIBLIOGRAFIA.

1) GUALCO S. *Ormoni*, 1939, vol. I, n. 8, p. 713.
2) LENTINI S. e CIRENEI A. *Fisiologia e Medicina*, 1940.
3) NEGRO A. Minerva Medica, 1939, vol. II, n. 35 p.
4) PENDE N. *Ormoni*, 1939, vol. I, n. 1, p. 1.
5) ID. *Progressi di terapia*, 1938, n. 9, p. 181.
6) ID. Revue de médecine, 1938, n. 4, p. 175.
7) RATTI A. *Trattato di Roentgen e di Curieterapia*. Ediz. Treves, 1934, vol. II, p. 106-107.
8. REGAUD CL. e LACASSAGNE A. *Radiophysiologie et radiothérapie*. Les presses universitaries de France, 1927, fasc. I, vol. I, p. 52-59.
9) SANGIOVANNI V. Scritti italiani di radiobiologia, 1937, vol. IV, p. 238.

III.

OSPEDALE DI S. SPIRITO IN SASSIA - ROMA
REPARTO DI PATOLOGIA DIGESTIVA E DIETETICA

Ricerche sulla magnesiemia in rapporto con l'ulcera gastrica e duodenale.

Dott. LORENZO LAPPONI — Dott.ssa NICOLETTA SABATUCCI-TRAJNA (*)

In questi ultimi anni sono state da più parti condotte interessanti ricerche sul metabolismo del magnesio nell'organismo umano. I risultati ottenuti, in parte definitivi, hanno invitato ad ampliare ed approfondire il campo delle ricerche, mettendo così in evidenza alcune importanti funzioni di questo metallo e gettando qualche luce sui suoi rapporti con alcune forme morbose.

Le proprietà biologiche generali del magnesio e la sua azione farmacodinamica sono ormai sicura acquisizione degli studi di questi ultimi anni, durante i quali hanno formato l'oggetto della attenzione di moltissimi ricercatori.

I sali di magnesio, presenti in tutti i tessuti animali, sono particolarmente abbondanti negli organi o tessuti altamente differenziati (cervello, muscoli) nei quali si mette in evidenza un alto valore del rapporto Mg./Ca.: come anche nei tessuti giovani e in quelli di alta attività fisiologica. Per la maggior parte almeno il Mg. sarebbe presente nei tessuti sotto forma di fosfato trimagnesiaco $(PO_4)_2Mg_3$, per quanto la maggior parte degli autori distinguano nell'organismo diversi stati di combinazione del Mg.

Sembra oramai definitivamente stabilito che il Mg. sia indispensabile agli animali e che una dieta completamente priva di tale elemento provochi arresto della crescenza, stato di ipereccitabilità, emorragie multiple, collasso, edemi, convulsioni e infine la morte. Una dieta eccessivamente ricca di Mg. eserciterebbe invece una azione defissatrice del Ca., con arresto dello sviluppo, disturbi del trofismo osseo, e manifestazioni rachitiche: il Mg. in forti dosi si comporterebbe insomma come un agente defissatore provocando gravi perdite fosforae e calciche. Tali ultimi dati, per altro, non sarebbero stati confermati nell'uomo.

È difficile stabilire quale sia la dose minima di Mg. necessaria all'organismo ma per quanto l'alimentazione vegetale o il regime carneo ne diano un apporto notevolmente variabile, è stato approssimativamente calcolato che una alimentazione giornaliera « normale » ne contenga fra 200 (Lematte) e 400 mgr. (Richet e Lapicque) all'incirca. Fra i composti del Mg. presenti nell'alimentazione quelli inorganici — solubili o insolubili — sarebbero poco o nulla assorbiti, mentre più elevato sarebbe l'assorbimento dei prodotti organici. L'assorbimento e la eliminazione dei sali di Mg. sarebbero inoltre legati

(*) La parte clinica del lavoro è stata compiuta dal dott. LORENZO LAPPONI. La parte chimica è stata compiuta dalla dott.ssa NICOLETTA SABATUCCI-TRAJNA.

da importanti rapporti con i rispettivi tenori della razione in Ca. e in Ph; (Guilamin), mentre non si è potuto nemmeno approssimativamente stabilire quale ufficio esplichino in proposito le ghiandole a secrezione interna.

L'azione farmacodinamica del Mg. è quanto mai varia e interessante. Così sulla muscolatura del cuore (Joliet, Hedon, Jollien e altri) e dell'utero esplica un'azione depressiva simile ma più intensa a quella del cloruro di calcio.

Analoga azione produce sulla muscolatura liscia arteriosa (Ghelhorn) e sulla fibra muscolare dello stomaco e dell'intestino (Rozen). Sulla fibra nervosa i sali di Mg. esercitano invece azione depressiva diminuendo l'eccitabilità dei tronchi. Più spiccata e complessa è l'azione del Mg. introdotto per via parenterale, attraverso la quale via è stato possibile mettere in evidenza una azione sul sistema nervoso centrale e periferico, una azione curarizzante, una azione asfittica, una azione depressiva generale e infine una azione sull'apparato muscolare. Per tale via lo jone Mg. agirebbe direttamente sul sistema nervoso centrale con poduzione di paralisi progressive fino all'arresto del respiro, e sulla fibra nervosa cou aumento della reobase e diminuzione della cronassia (Woodon): non avrebbe invece azione alcuna sulla sensibilità.

Fra gli effetti farmacodinamici di minore importanza, ma sempre di notevole interesse, propri del Mg., bisogna inoltre ricordare che questo si comporta come depressore rispetto alla fibra cardiaca con spiccato effetto ipotensivo, esplicando probabilmente una azione primitiva sui centri di arresto del cuore intra-bulbari e una azione secondaria sui centri di arresto intra-cardiaci (Laffont e Lafforge). Sull'intestino esplica notevole azione purgativa, secondo alcuni per un aumento della peristalsi, mentre stimola efficacemente la secrezione biliare e sembra che esplichi una certa azione diuretica. Sembra inoltre — come è già stato accennato — che il Mg. influisca sul ricambio del Ca. e del Ph. in senso antagonista.

Basandosi sulla conoscenza degli effetti farmacodinamici sopra elencati, si è cercato di impiegare il Mg. per applicazioni terapeutiche, utilizzandone soprattutto il potere inibitorio sul sistema nervoso centrale e la presunta azione tonificante sul sistema parasimpatico. Così nel tetano sono state praticate iniezioni intrarachidee di solfato di Mg. e nella intossicazione di stricnina iniezione endovenose e intramuscolari durante la narcosi cloroformica. I risultati secondo alcuni AA. sembrano confortanti, analogamente a quelli ottenuti nella eclampsia gravidica, ma si tratta di esperimenti incompleti, bisognevoli ancora di ulteriore conferma.

Risultati più costanti e incoraggianti si sarebbero invece ottenuti dall'uso parenterale di iposolfito di Mg. nella corea di Sydenham (Calcaterra) e in molti stati maniaci e melanconici (Chaillet) e in modo particolare come desensibilizzante in molteplici manifestazioni anafilattiche.

Nel 1934 il Velluz ha potuto stabilire con notevole esattezzza che il valore medio del Mg. nel siero di sangue umano allo stato normale è di 20 mgr. per 1000 con oscillazioni in più o in meno che non superano il 20 % ed ha appurato che tale tasso si mantiene notevolmente costante anche in diversi stati patologici, come ad esempio in varie affezioni neuro-psichiatriche. Avrebbe inoltre notato che mentre la somministrazione di solfato o di iposolfito di Mg. non influenza in modo notevole il tasso del magnesio serico *normale*, nel caso invece in cui il siero di sangue si dimostri ipo- o ipermagnesiaco, la iniezione di solfato di Mg. tende a ristabilire il normale equilibrio.

A questo punto riepilogando i dati fin qui esposti è possibile concludere che:

1) Il Mg. è un elemento indispensabile all'organismo umano, e la sua carenza o il suo eccesso nella alimentazione è causa di gravi e spesso irreparabili disordini.

2) Il Mg. rappresenta nel siero di sangue umano una costante pari a 20 mgr. %, notevolmente stabile nell'organismo normale e anche in diversi stati patologici fin qui controllati.

3) Un regime alimentare ipomagnesiaco reca un abbassamento del tasso di Mg. nel siero di sangue. che è possibile ricondurre alla norma con l'uso endovenoso di solfato di Mg.

4) Il Mg. usato a scopo medicamentoso per la sua riconosciuta attività farmacodinamica, esplica principalmente una azione sedativa sul sistema nervoso centrale ed una spiccata azione desensibilizzante.

***

In una serie di dosaggi sistematicamente intrapresi nel 1937 presso il Reparto di Patologia digestiva e dietetica dell'Ospedale di S. Spirito in Roma, diretto dal prof. Paolo Alessandrini, allo scopo di stabilire il comportamento di alcune costanti del sangue (Ca., Ph., Mg.) in diverse affezioni morbose dell'apparato digerente, venne dato di osservare il reperto di valori molto bassi della magnesioemia che si ripetevano con una certa frequenza in soggetti affetti da processi ulcerativi gastrici o duodenali o anche da semplici gastroduodeniti con reperto radiologico negativo.

Dato quanto è stato precedentemente esposto a proposito dell'azione farmacodinamica del Mg., in modo particolare per quanto riguarda la regolazione della peristalsi e del tono gastro-enterico e quella della secrezione biliare, si comprende la grande importanza che verrebbe a rivestire un tale dato di laboratorio rispetto alla eziologia, alla patogenesi e forse alla terapia dei processi ulcerativi gastrici e duodenali. Allo scopo di stabilire la esattezza di questa osservazione, nel nostro reparto è stata quindi intrapresa una serie di ricerche sistematiche — diligentemente proseguite per oltre due anni — approfittando per questo del numeroso materiale a disposizione e del completo attrezzamento dell'annesso laboratorio.

Dato il genere della ricerca e della delicatezza del risultato in oggetto, è stata data la preferenza a un complesso — ma esatto — metodo titrimetrico, anche se questo ha rappresentato un notevole impiego di tempo e di lavoro. Il metodo adottato — affidato per la sua esecuzione alla dott.ssa Nicoletta Trajna-Sabatucci — è il seguente:

Tecnica del microdosaggio del magnesio nel siero del sangue sec. Léon-Velluz.

Principio: il magnesio viene precipitato nel siero di sangue con l'orto-ossichinolina, in presenza di ossalato di ammonio, senza precedente eliminazione del calcio.

Soluzioni occorrenti:

Acido cloridrico al 5 %;
Acido acetico al 5 %;
Ossalato di ammonio sensibilmente N/10;
Ammoniaca off.;
Orto-ossichinolina al 2 % in alcool a 95°;

Ammoniaca al 10 %;
Acido cloridrico al 10 %;
Soluzione di bromuro di potassio al 40 %;
Soluzione di bromuro-bromato N/50 (ottenuta per diluizione da una soluzione N/10: bromato di potassio gr. 2.785, bromuro di potassio gr. 50, acqua distillata q.b. a 1000 cc.);
Soluzione ioduro di potassio al 20 %;
Soluzione iposolfito di sodio N/50 (ottenuta estemporaneamente per diluizione da una soluzione di iposolfito N/10);
Salda d'amido all'1 %.

Tecnica. Si disseccano 5 cc. di siero per 4-5 ore in stufa a 105-°110°, in una capsula di platino a fondo rotondo (diametro 50 mm.), poi si incenerisce il residuo direttamente su un becco Bunsen prima con precauzione, poi più energicamente fino ad ottenere delle ceneri bianche. Dopo raffreddamento, si versano nella capsula 2 cc. di HCl al 5 % e si evapora di nuovo a secco a bagno-maria o in stufa. Il residuo viene ripreso accuratamente con 5 cc. di acido acetico al 0,5 %; la soluzione avviene facilmente. Questo liquido e i successivi liquidi di lavaggio della capsula (1 cc. di acqua distillata per cinque volte consecutive) vengono raccolti con precauzione mediante una pipetta di vetro sfilata e ricurva in punta, e posti in una piccola bevuta di vetro di Jena, della capacità di 30 cc.

Si aggiungono quindi nell'ordine seguente, agitando ogni volta: 2 cc. di ossalato di ammonio, si lascia in contatto 30 secondi e poi, quasi simultaneamente, 2 cc. di ammoniaca officinale e 0,25 di orto-ossichinolina al 2 %. Si chiude la bevuta con una bolla di vetro e si pone per 10 minuti in bagnomaria bollente. Quindi si filtra subito a caldo (senza lubrificare il collo della bevuta il che renderebbe il dosaggio irregolare) su un filtro di vetro poroso di Jena n. 15, AG 4, tagliato circolarmente 3 cm. al di sopra della piastra di vetro filtrante, con l'aiuto di una pompa ad acqua.

Il lavaggio della bevutina e del filtro si esegue con quattro porzioni successive di 5 cc. ognuna di ammoniaca al 10 %: con un'ultima porzione di 5 cc. si lavano infine le pareti interne del filtro. Si innesta quindi il filtro su un provettone di vetro spesso, di 35 mm. di diametro, e munito di una tubulatura laterale per l'aspirazione, e si discioglie l'ossichinoleato di magnesio, che si è depositato sotto forma di fiocchi verdastri sulla piastra del filtro, mediante acidi cloridrico al 10 %: per ottenere la soluzione completa occorrono tre porzioni di 3 cc. ognuna, con le quali si lavano ogni volta le pareti interne della bevutina, e una porzione di 5 cc. che viene versata direttamente sulle pareti del tubo a filtrazione. Ai liquidi cloridrici così raccolti nel provettone si aggiungono 5 cc. di soluzione di bromuro di potassio al 40 % e 5 cc. (esattamente misurati) di soluzione di bromuro-bromato N/50: si agita per un minuto e poi si aggiungono 5 cc. di soluzione di joduro di potassio al 20 %: lo jodio che si mette in libertà si titola mediante una buretta graduata 1/50, con iposolfito di Na N/50 in presenza di salda d'amido che si aggiunge verso la fine del dosaggio.

Calcolo. Sia N cc. il volume di iposolfito N/50 corrispondente, in una prova in bianco, a 5 cc. di soluzione di bromuro-bromato N/50 (teoricamente n = 5); sia n' cc. il volume di iposolfito N/50 utilizzato per il dosaggio; avremo (n — '). 12,26 = Magnesio del siero in mgr. per litro.

I soggetti presi in esame sono stati suddivisi in quattro gruppi, riunendo

nel primo i soggetti normali dal punto di vista gastro-enterico, nel secondo i pazienti affetti da ulcere gastrica, nel terzo quelli affetti da ulcere gastrica, nel terzo quelli affetti da ulcere duodenale, nel quarto i sofferenti di gastriti o duodeniti con reperto radiologico negativo. Il primo gruppo comprende 4 casi di soggetti sofferenti delle più svariate malattie, ma tutti sani dal punto di vista gastro-enterico, anche per quanto riguarda l'anamnesi remota.

Nome	Malattia	Data	Magnesiemia %
1 M. Roberto	Nefrolitiasi	10- 5-38	16,50
2 D. Sofia, a. 66	Miocardite cronica	28- 9-38	16,55
3 B. Luigi	Diatesi artritica	1-10-38	18,02
4 V. Cesarina, a. 28	Broncopolmonite	22- 5-38	21,88
5 F. Arturo, a. 70	Asma bronchiale	10-10-38	21,98
6 P. Vincenzo, a. 58	Diabete mellito	31- 5-38	23,10
7 P. Giulietta, a. 54	Poliartrite gonococcica	20- 5-38	23,10
8 N. N.	Tumore faringeo	28- 8-37	23,40
9 B. Isolina, a. 16	Asma bronchiale	17-10-37	23,71
10 P. Ruggero	Poliartrite cronica	13- 6-38	23,71
11 K. Giuseppe, a. 41 . .	Lues tabe	17- 6-38	24,32
12 P. Adelia, a. 23	Scompenso cardiaco	9- 5-38	24,90
13 M. Anita, a. 39	Nefrolitiasi	13- 5-38	24,92
14 O. Michelangelo, a. 30 . . .	Melitense	27- 6-38	25,53

Dall'esame di tali risultati si osserva come essi si mantengono costanti intorno a valori sensibilmente eguali a quelli ottenuti e indicati dal Velluz (media 20 %) e non se ne allontanano mai per uno scarto superiore al 20 % come appunto questo autore aveva constatato.

Proseguendo invece indagini su gruppi di pazienti che presentavano alterazioni a carico dell'apparato digerente abbiamo cominciato a mettere in evidenza valori che si differenziavano notevolmente dal normale, tanto da assumere un'importanza notevole per la costruzione di ipotesi eziologiche e patogenetiche, e per la possibilità di applicazioni terapeutiche.

Il primo di questi gruppi comprende soggetti sofferenti per gastriti e duodeniti nei quali l'esame radiologico diligentemente e ripetutamente eseguito non aveva mai potuto mettere in evidenza lesioni ulcerative. Questo gruppo comprende un insieme di 19 casi, che vengono qui sotto riportati.

Riserbandoci di riprendere l'esame di questa tabella in seguito, comparativamente con le due seguenti, facciamo intanto notare che si trovano questa volta valori assai lontani dalla norma specialmente nel senso di una diminuzione, tanto da potere dividere i risultati ottenuti in due gruppi, comprendendo il primo i casi dall'uno al sei con valori di magnesiemia molto bassi — quali non troveremo poi in nessuna altra condizione —, e il secondo i casi dal sette al diciannove con valori di magnesiemia sensibilmente vicini alla norma: fra i due gruppi si nota anzi come la presenza di una netta scissione.

Si vedrà in seguito quale significato potrebbe essere attribuito a questo particolare.

Nome	Malatiia	Data	Magnesiemia %
1 F. Francesca	Gastro-duodenite	23- 1-39	1,21
2 S. Dante	Gastrite-Schizofrenia	30- 3-39	6,29
3 S. Romolo	Gastrite	10- 5-39	6.90
4 T. Tommaso, a. 46	Gastro-duodenite	14-10-38	7,29
5 V. Giuseppe	Gastro-duodenite	12- 5-38	8,4
6 C. Gino	Gastrite emorragica	29- 1-39	8,15
7 M. Alberto	Gastrite achilica	24- 4-39	13,98
8 S. Ernesto, a. 46	Gastrite cronica	21-10-38	14,59
9 S. Arturo, a. 45	Gastrite luetica	27-10-38	17,02
10 S. Ferdinando	Gastrite cronica	26-11-38	18,24
11 C. Vittorio, a. 26	Gastrite emorragica	17- 5-38	18,84
12 M. Nello	Gastro-duodenite	18- 1-39	21,88
13 C. Giuseppe	Gastro-duodenite	13-10-38	21,88
14 Z. Filippo, a. 44	Gastro-duodenite (pregressa gastroenterostomia)	2-12-38	22,10
15 Q. Giuseppe	Gastro-duodenite	15- 3-99	22,49
16 T. Tommaso	Gastro-duodenite	9-10-39	23,71
17 B. Mario	Gastrite luetica	6-11-38	24,82
18 P. Evelina	Gastrite cronica	22-12-39	24,32
19 R. Alberto	Gastro-duodenite	8- 5-39	24,92

Il gruppo dei malati di ulcera gastrica da noi preso in considerazione è costituito dai dodici casi seguenti:

In tale gruppo i valori ottenuti per quanto nei casi estremi si allontanino notevolmente dalla norma, sono per la maggior parte compresi fra il 15 e il 25 % e la loro media si mantiene sensibilmente eguale al valore della magnesiema normale. Nel gruppo seguente, invece, comprendente soggetti affetti da ulcere duodenali i risultati si allontanano dalla norma in modo netto e costante assumendo un aspetto caratteristico che giustifica l'importanza particolare data nelle nostre ricerche a questa categoria di malati. Tale gruppo comprende complessivamente 42 casi che vengono qui sotto elencati.

Dall'esame di tale gruppo si rileva a prima vista come la gran maggioranza dei casi presentino una spiccata ipomagnesiemia tanto che ben 30 casi, sui 43 presi in esame, hanno valore inferiore al 17 %. Inoltre la media complessiva dei valori ottenuti, nonostante che alcuni di questi siano nettamente superiori alla norma non raggiunge che il 15,16 %.

Dal confronto delle 4 tabelle precedenti si può pertanto concludere:

1) La magnesiemia nei soggetti normali dal punto di vista dell'apparato gastro-enterico si mantiene secondo la norma intorno al 20 %.

2) Nei soggetti affetti da gastro-duodeniti senza reperto radiologico di

Nome	Malattia	Data	Magnesiemia %
1 M. Ernesto	Ulcera piccola curvatura	22-12-38	9,72
2 DS. Pietro, a. 49	Ulcera gastrica	6-12-38	10,94
3 C. Renato, a. 34	Ulcera gastrica	7- 2-39	12,16
4 S. Vincenzo	Pregressa resezione gastr. ulcera del neopiloro	2- 5-39	15,20
5 C. Osvaldo	Ulcera gastrica	7-11-38	18,24
6 B. Pietro	Ulcera gastrica	18- 4-39	22,49
7 R. Agostino	Ulcera neoplastica della piccola curvatura	12-10-38	22,50
8 T. Rocco	Ulcera gastrica pilorica con stenosi	22-12-38	23,10
9 B. Antonio, a. 39	Gastroenterostomia pregr. Nuova ulcera gastrica	29- 1-39	23,71
10 G. Roberto	Ulcera piccola curva	29- 4-39	26,14
11 B. Imelde, a. 52	Ulcera gastrica	27-10-38	27,46
12 DF. Vittorio, a 39	Ulcera gastrica	3- 4-39	28,08
13 T. Vincenzo, a. 43	Ulcera gastrica	26- 5 39	28,57

Nome	Malattia	Data	Magnesiemia %
1 G. Alfredo, a. 36	Ulcera duodenale	26- 6-39	7,30
2 J. Tiberio, a. 23	» »	7- 7-38	7,50
3 G. Giuseppe	» »	20- 4-37	7'52
4 DS. Aurelio, a. 31	» »	17-11-38	7,59
5 DR. Giovanni, a. 28 . . .	» »	13- 3-39	7,99
6 S. Virginia	» »	19-10-36	8,00
7 P. Roberto	» »	29- 4-37	8,50
8 M. Stefano	» »	13- 4-39	9,22
9 C. Beniamino	» »	20- 5-38	10,30

ulcera vicino alla maggioranza dei casi con valori normali di magnesio nel sangue, si nota un ristretto numero di casi con spiccata ipomagnesiemia.

3) Nei soggetti affetti da ulcera gastrica, pur osservandosi qualche valore di magnesio nel sangue notevolmente lontano dalla norma in più o in meno, la grande maggioranza dei casi si mantiene intorno al 20 % e la media generale di tutti i casi considerati complessivamente non si discosta che di poco da tale cifra.

4) Nei soggetti affetti da ulcere duodenali si nota un'assoluta maggioranza di valori molto bassi per il magnesio nel sangue, tanto di potere parlare con una certa sicurezza di una ipomagnesioemia legata alla presenza di ulcera duodenale. Tale reperto ha tanto più valore ove si consideri la costanza

Nome	Malattia	Data	Magnesiemia %
10 R. Settimia	Ulcera duodenale	20- 5-38	10,50
11 S. Romolo, a. 34	» »	16- 7-38	10,50
12 N. N.	» »	16-10-36	10,94
13 Z. Francesco, a. 34	» »	3- 6-38	10,94 (1)
14 A. Luigi, a. 28	» »	22-10-38	10,94
15 B. Lorenzo, a. 21	» »	18- 5-38	11,55
16 F. Ferruccio	» »	9-10-36	11,81
17 C. Benedetti	» »	10- 9-36	11,93
18 S. Antonio, a. 27	» »	12-12 38	12,16
19 G. Pietro, a. 30	» »	21-10-36	12,88
20 C. Lilomena	» »	29- 4-37	13,50
21 B. Maria Teresa, a. 50 . .	» »	15-12-38	14,10
22 F. Eugenio, a. 34	» »	26- 4-39	14,37
23 P. S. Nello, a. 45	» »	18- 8-38	14,45 (2)
24 M. Gino, a. 24	» »	12-10-38	14,59 (3)
25 L. Giuseppe, a. 34	» »	31-10-38	14,59
26 P. Armando, a. 28	» »	7- 3-39	14,80
27 S. Francesco, a. 48	» »	11- 1-39	15,20
28 DS. Silvio, a. 22	» »	30- 6-38	15,80 (4)
29 L. Giovanni, a. 30	» »	24-10-38	16,41
30 I. Giuseppe, a. 34	» »	18- 9-38	17,02
31 P. Giuseppe, a. 34	» »	18- 9-38	17,02
32 S. Alessandro, a. 46	» »	18- 5-38	17,39
33 C. Mimma, a. 29	» »	21-11-38	19,06
34 V. Pasquale, a. 38	» »	14- 5-38	19,45 (5)
35 A. Mario	» »	29- 5-39	20,28
36 P. Vincenzo, a. 39	» »	1- 9-38	20,45
37 B. Caio, a. 40	» »	16-11-38	20,67
38 B. Canzio, a. 55	» »	26- 6-38	22,49
39 S. Sesto	» »	16- 5-39	24,92
40 G. Aristodemo, a. 40 . . .	» »	2-12-38	25,53
41 P. Edmondo	» »	7- 5-39	25,53
42 C. Luigi, a. 40	» »	19- 8-38	26,99
43 P. Augusto, a. 36	» »	12-1 -39	29,18

(1) Il caso n. 13 dopo 15 iniezioni endovenose di solfato di Mg. presentava 23,10 % Mg.
(2) Il caso n. 23 dopo 20 iniez. endovenose di benzoato di sodio presentava 29,50% Mg.
(3) Il caso n. 24 è stato gastrectomizzato: dopo 12 giorni presentava 21,88 % Mg.
(4) Il caso n. 28 dopo 15 iniezioni di benzoato sodico è disceso a 10,33 % Mg.
(5) Il caso n. 34 dopo 15 iniezioni di solfato di Mg. è salito a 26,75 % Mg.

del tasso di magnesio-serico nei soggetti normali e nella maggior parte delle affezioni fin qui controllata e come non fosse stato possibile dimostrare prima d'ora una spiccata alterazione della magnesioemia costantemente legata ad una determinata condizione patologica.

Dato il numero cospicuo dei soggetti in esame, veramente rilevante ove si pensi al metodo d'indagine adoperato, e alla grande quantità di tempo e di lavoro che esso richiede, tanto che le ricerche nel loro insieme si sono protratte per oltre due anni, si può ritenere sicuramente acquisito il dato della ipomagnesioemia dell'ulcera duodenale e si comprende quale grande importanza esso rivesta dal punto di vista eziologico e patogenetico, per eventuali tentativi terapeutici, aprendo in questo campo un vasto orizzoznte di ipotesi e di ricerche.

In ognuno dei gruppi in oggetto sono state prese in esame numerose condizioni accessorie allo scopo di stabilire se a nessuna di queste potesse ritenersi legato il verificarsi primitivo della ipomagnesiema. Si è tenuto conto a tale scopo della età del soggetto, del luogo di provenienza, del modo di alimentazione, delle malattie pegresse, delle abitudini di vita, del modo d'insorgere e dei sintomi che hanno accompagnato la malattia in oggetto: senza per altro poter concludere che alcuna di queste condizioni per la sua particolare frequenza statistica potesse ritenersi in qualche modo la causa più comune della ipomagnesiemia riscontrata. Per tanto anche se è possibile ammettere che la ipomagnesiema abbia una parte più o meno importante nell'insorgere dell'ulcera duodenale, non si può per ora nemmeno approssimativamente stabilire a che cosa debba attribuirsi la ipomagnesiemia stessa, anche se sembri verosimile metterla in relazione ad una carenza di magnesio nella alimentazione abituale del soggetto.

Per chiarire in qualche modo il processo patogenetico a traverso il quale la riscontrata ipomagnesiemia potrebbe determinare o per lo meno favorire, l'insorgere del processo ulcerativo a carico del duodeno, sarà necessario — come è appunto nelle nostre intenzioni — condurre ancora esaurienti ricerche a integrazione delle precedenti, ma già fin da ora, basandosi sulla conoscenza delle proprietà farmacodinamiche del magnesio, è legittimo emettere delle ipotesi. A questo riguardo è utile ricordare che l'ipomagnesioemia costante nell'ulcera duodenale non si nota invece nell'ulcera gastrica e, fondandosi su questa particolare osservazione, si potrebbe ad esempio ragionare nel seguente modo.

Secondo le dottrine patogenetiche, più accette in questi ultimi anni, la causa diretta e fondamentale dell'ulcera gastrica (per quanto riguarda almeno la regione del fondo) e dell'ulcera duodenale sarebbe sempre una ipercloidria, fattore indispensabile anche se si vogliano ammettere disturbi trofici o disordini di regolazione nervosa specialmente diencefalica come causa principale o concomitante. Tale ipercloridria potrebbe essere neutralizzata dallo stomaco con numerosi meccanismi di difesa, quale la buona irrorazione delle pareti gastriche, l'abbondante secrezione di muco delle ghiandole del fondo, la deglutizione di saliva alcalina: quando uno o più di tali meccanismi di compenso venisse a indebolirsi o a mancare, il succo gastrico iperacido potrebbe allora attaccare la mucosa in determinati punti di minore resistenza e determinare il verificarsi del processo ulcerativo. Per altro data la molteplicità e la sufficienza dei mezzi di compenso a disposizione dello stomaco, la presenza o meno di una ipomagnesioemia non può avere a suo

riguardo che una molto scarsa importanza, tanto è vero che non si può mettere in evidenza un suo comportamento costante in relazione con tale condizione morbosa, e si riscontrano ulcere gastriche con i più diversi valori di magnesio nel sangue, ma, per la gran maggioranza, con valori quasi normali.

Per quanto riguarda il duodeno, invece, la neutralizzazione di un eventuale succo iperacido è affidata principalmente a un regolare svolgersi dello svuotamento gastrico, a una regolare esecrezione biliare e pancreatica, a un normale trofismo e irrorazione delle sue pareti. A questo proposito conviene ricordare, come è già stato enunciato nella parte generale, che il magnesio possiede appunto una notevole importanza come regolatore e stimolatore della secrezione biliare, comme regolatore della peristalsi intestinale ed esplica sulla muscolatura liscia arteriosa una notevole azione depressiva. Non è quindi infondato ammettere che una troppo bassa percentuale di magnesio nel sangue possa provocare o permettere un irregolare e troppo affrettato svuotamento gastrico, una torpida e scarsa secrezione biliare, una difettosa irrorazione delle pareti intestinali, alterando così profondamente i tre meccanismi fondamentali con i quali il duodeno può difendersi dall'azione di un succo iperacido.

Se tale ipotesi dovesse essere sia pure parzialmente confermata, e dimostrarsi non priva di fondamento, si dovrebbe riporre qualche speranza nella azione terapeutica del solfato e dell'iposolfito di magnesio dato che — come azione dimostrato il Veltuz — è possibile ricondurre alla norma un basso ziente di magnesio nel sangue, con l'uso endovenoso di tali sali. Anche a questo riguardo è nostro proposito condurre in seguito esaurienti ricerche, ma possiamo intanto fin d'ora premettere che l'uso endovenoso di solfato di magnesio (usato in dose di 10 cc. all'1 % pro die) o di iposolfito di magnesio, ci ha dato favorevoli risultati specialmente per quanto riguarda l'azione antidolorifica, certamente non inferiori a quelli ottenuti con il benzoato di sodio, il cloruro di calcio, la pepsina, il peptone e con altri medicamenti specializzati in uso.

Il controllo della magnesioemia in soggetti trattati con tale sistema e dimessi dall'Ospedale in migliorate condizioni, per limitazioni pratiche di tempo e di mezzi, finora non è stato possibile eseguire che in un limitato numero di casi; tali casi sono compresi nella tabella che elenca i soggetti affetti da ulcera duodenale.

Il n. 24 di tale tabella che presentava al momento dell'esame il 14,59 % di magnesioemia, non avendo riscontrato alcun giovamento dalle varie cure praticate, compreso l'uso endovenoso di magnesio-solfato, venne finalmente sottoposto a resezione gastrica; un controllo eseguito 12 giorni dopo l'operazione, quando il malato si era discretamente ristabilito e non accusava più dolori, dimostrava che la magnesioemia era salita a 21,88 %. Il caso n. 28 entrato in Ospedale con 15,80 % di magnesioemia venne sottoposto a 15 iniezioni endovenose di benzoato di sodio con risultato molto scarso; un controllo praticato al termine della cura dimostrava che la magnesioemia era scesa al 10,33 %. Infine i casi nn. 13, 23, 34 entrati in Ospedale con magnesioemia rispettivamente di 10,94 %, 14,45 %, 19,45 % dopo un ciclo di 15 iniezioni di solfato di magnesio endovenoso seguito da notevole miglioramento della sintomatologia, ad un controllo praticato al termine della cura, mostravano che la magnesioemia era salita rispettivamente al 23,10 %,

19,50 %, 26,75 %. Si potrebbe pertanto concludere che con l'uso endovenoso dei sali di magnesio è realmente possibile ricondurre alla norma un troppo basso quoziente di magnesio nel sangue. e che al ristabilirsi di tale normalità corrisponda un effettivo miglioramento della sintomatologia propria dell'ulcera; che quando invece tale normalizzazione non è stata ottenuta, o si è anzi verificato un ulteriore abbassamento della magnesioemia (caso n. 28) tale miglioramento non si verifica; che, infine. quando si ottiene anche con mezzi chirurgici (caso n. 24) la scomparsa della sintomatologia, si verifica di pari passo un ritorno alla norma del tasso di magnesio del sangue. Per altro, dato l'esiguo numero di casi presi in esame tali conclusioni sarebbero affrettate e arbitrarie, e si rimette senza altro la conferma di tali supposizioni al risultato delle nuove esperienze in corso.

Dal punto di vista patogenetico è interessante l'osservazione fatta a carico del secondo gruppo comprendente soggetti affetti da gastriti e duodeniti senza manifestazioni ulcerative radiologicamente dimostrabili, che cioè mentre nella maggior parte dei casi in esame si avevano valori oscillanti entro i limiti normali, esisteva un piccolo gruppo di casi con valori molto bassi di magnesio nel sangue, tanto da apparire nettamente separati dai precedenti. Si potrebbe a questo proposito formulare l'ipotesi che questi casi che presentano una così spiccata ipomagnesioemia siano candidati in avvenire al verificarsi di manifestazioni ulcerative, mentre i soggetti affetti da gastro-duodenite con magnesioemia normale non presenteranno in seguito una simile evoluzione. Per accreditare con fondamento tale ipotesi — per quanto possa apparire seducente — sarà naturalmente necessario seguire tali pazienti per anni, con periodici controlli della magnesioemia e con ripetuti esami radiologici dell'apparato gastro-enterico, allargando il campo delle ricerche con l'aumentare il numero dei soggetti in esame; indagine anche questa in corso di esecuzione poichè si comprende il valore prognostico di tale dato, ove fosse possibile confermarne sicuramente l'esattezza.

Riassumendo pertanto le ricerche esposte e i risultati ottenuti potremo concludere che:

1) È stata messa in evidenza una ipomagnesioemia costante (80 % dei casi) nei soggetti affetti da ulcera duodenale.

2) I soggetti affetti da ulcera gastrica e quelli normali dal punto di vista gastro-enterico, non presentano tale ipomagnesioemia.

3) Mentre la magnesioemia nei soggetti affetti da gastro-duodeniti si aggira prevalentemente intorno a valori normali, in un piccolo numero di tali casi si notano valori di magnesio nel sangue particolarmente bassi, e si pensa di potere mettere in rapporto tale valore con la successiva evoluzione clinica e anatomo-patologica dei casi in oggetto.

4) Con l'uso endovenoso di solfato di magnesio sembra possibile riportare alla norma bassi valori di magnesio nel sangue e ottenere contemporaneamente evidenti miglioramenti della sintomatologia clinica nei casi di ulcera duodenale.

5) Le affermazioni contenute nei nn. 3-4, debbono attendere ulteriore conferma da ricerche attualmente in corso di esecuzione.

Roma, 1940 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Volume XLVII Roma, 1° Ottobre 1940 - XVIII Num. 10.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica della R. Università di Roma

Direttore: prof. Cesare Frugoni.

Sulla patogenesi delle poliglobulie: Poliglobulie neuroipofisarie e funzionalità gastrica.

Nota II: Caso Clinico

Dott. U. Serafini, assistente volontario

Ho discusso in una prima nota (1), che ha avuto lo scopo d'inquadrare il problema, le più attendibili ipotesi sulla patogenesi delle poliglobulie neuroipofisarie. Esse a mio parere si possono ridurre a tre:

1) La neuro-ipofisi agirebbe sul midollo osseo attraverso l'elaborazione di un principio emopoietico preipofisario [Pende (2)].

2) La neuro-ipofisi potrebbe agire attraverso due ghiandole (tiroide e surreni) che sono strettamente legate alla preipofisi (ormone tireotropo e corticotropo) e di cui sono noti i rapporti sia con il sistema emopoietico che con la funzionalità gastrica.

3) La neuro-ipofisi potrebbe agire sul midollo osseo attraverso modificazioni della funzionalità gastrica, essendo note e l'influenza esercitata dall'ipofisi sulla secrezione gastrica e l'importanza sempre maggiore che si attribuisce allo stomaco nella patogenesi delle poliglobulie.

Di queste ipotesi ritengo più verosimile la terza. Il caso che è oggetto della presente nota è un esempio clinico dei possibili rapporti tra neuro-ipofisi, stomaco ed emopoiesi.

Osservazione personale.

R. Aldo di anni 33, da Roma, muratore, coniugato.

Dall'*anamnesi familiare* risulta che il padre è affetto da cardiopatia; la madre, vivente e sana, ha avuto dieci gravidanze a termine, non aborti. Dei dieci figli, sette sono morti in tenera età per malattia imprecisata, uno pare per meningite. Negli ascendenti e collaterali non figurano casi di sindromi neuro-ipofisarie.

Nulla d'importante rivela l'*anamnesi fisiologica*: il paziente è quartogenito, nato a termine da parto normale. Ebbe allattamento mercenario. Dentizione, loquela, deambulazione normali; normale lo sviluppo fisico e psichico dell'infanzia e dell'adolescenza. Frequentò le scuole fino alla terza elementare; prestò regolare servizio militare: sei mesi in Italia e dieci mesi in Cirenaica. A 29 anni sposò donna sana la quale ha avuto due gravidanze a termine e nessun aborto. I figli sono viventi e sani. Attualmente la moglie è al terzo mese di gravidanza.

Il paziente è stato sempre modico mangiatore, discreto fumatore (10 sigarette al dì); beve mezzo litro di vino al giorno. Ha condotto vita regolare in ambienti sani con vitto normale e abitudini corrette.

Dall'*anamnesi patologica* risulta che all'età di 8 anni contrasse malaria, che, pur essendo trattata con intensa cura chininica, si protrasse per 2 anni circa. Ha sofferto una sola volta di tonsillite all'età di 31 anni.

Nel maggio del 1938, mentre andava in bicicletta, cadde battendo violentemente il capo. Rimase qualche minuto a terra un po' stordito, però non perdette i sensi, non ebbe fuoruscita di liquido dal naso nè di sangue dall'orecchio, nè successivamente ecchimosi palpebrale. All'ospedale gli riscontrarono una contusione della regione sopraorbitaria destra, con escoriazioni multiple al viso, guaribile in otto giorni.

Dopo 15 giorni il paziente notò che due incisivi inferiori erano divenuti mobili, per cui li fece estrarre.

Dal 17 giugno al 3 novembre fu in Cirenaica per lavoro. Ivi non ebbe alcuna sintomatologia morbosa; solamente notò che altri 7 denti divenivano mobili, per cui uno dopo l'altro li fece estrarre.

La malattia attuale risale a circa un mese prima dell'entrata in Clinica, quando, mentre era in completo benessere e in piena attività fisica, cominciò ad avvertire sete intensa e a bere sino a 8-10 litri di acqua al giorno, specie durante e dopo i pasti, quando la secchezza della gola si faceva più molesta. Contemporaneamente poliuria intensa (8 litri al dì). L'urina era di aspetto limpido, quasi acquoso

Non polifagia, anzi lieve anoressia; secrezione sudorale scarsa; non ha notato modificazioni della fisionomia. L'alvo è regolare, il p. non ha notato disturbi della minzione nè diminuzione della vis coeundi: ha osservato solo una lieve diminuzione del visus.

Data la persistenza di tale sintomatologia, caratterizzata quindi fondamentalmente da polidipsia e poliuria intensa, il paziente chiese ricovero in Clinica.

Esame obiettivo: *Esame generale.* — Soggetto normotipo, appartenente alla seconda combinazione morfologica di De Giovanni. La facies non ha caratteri particolari; lo stato di nutrizione è buono; il decubito indifferente.

La cute presenta un colorito rosso scuro, ed ha normale la distribuzione e lo sviluppo del sistema pilifero. Le mucose apparenti sono intensamente rosse. Il tessuto sottocutaneo è conservato, l'apparato linfoghiandolare è indenne. La muscolatura è tonica e trofica. Non si notano disarmonie scheletriche.

Polso di frequenza normale, di media ampiezza, normoteso, ritmico, uguale. Pressione Mn. 90, Mx. 140. Respiro di tipo e frequenza normale. Temperatura afebbrile. Psiche integra e bene orientata. Peso 62 Kg.

Esame segmentale. — *Capo*: bene mobile in ogni senso; la funzionalità dei nervi cranici è normale. Non si provoca dolore con la pressione sui forami di uscita. Nulla dà la crani-percussione. Statica, dinamica e reflettività oculo-papillo-palpebrale normali. La cavità orale è in pessima condizione per carie superficiali e profonde e per la mancanza di numerosi denti. Faringe, ugola, pilastri e tonsille normali. Deglutizione normale; l'alito non presenta caratteri particolari.

Collo: di forma cilindrica, bene mobile in ogni direzione, non presenta impulsi vasali anormali.

Torace: l'esame sistematico dell'apparato respiratorio e cardiovascolare nulla dà di patologico.

Addome: è di forma e volume normali; la cicatrice ombelicale si presenta normal-

mente introflessa; non si nota reticolo venoso superficiale nè si dimostra presenza di liquido o di masse patologiche.

La milza si palpa appena all'arco, di consistenza aumentata: il limite superiore è alla nona costa. Il fegato è nei limiti normali.

I reni non sono palpabili.

Nulla di abnorme si trova a carico della colonna vertebrale. I riflessi cutanei e profondi sono presenti e normali.

ESAMI SPECIALI: *A*) Prima della terapia:

Esame emocromocitometrico ed istologico: Hb.: 100; Gl. R.: 6.460.000; V. G.: 0,78; G. B.: 11.000; Formula leucocitaria: Gran. Neutr. 63,5; Eos. 1,5; Bas. 1; Mon. 6,5; Linf. 27,5. Serie rossa normale. (Tale esame è stato ripetuto più volte sia sul sangue capillare che venoso con risultati perfettamente concordanti).

Piastrine 340.000. Reticolociti 6,5 %. Velocità di sedimentazione delle emazie: 1ª ora 5,5; 2ª ora 12,5; 24ª ora 77,5.

Rapporto percentuale volumetrico tra globuli e plasma (V. E.): G. R. 56,9 % (val. normale 45-50 %).

Cloruremia mmgr. 4,68 %; Glicemia gr. 0,77 ‰; Azotemia gr. 0,34 ‰; Calcemia mmgr. 12,1 %; Fosforemia mmgr. 3,59 %; Magnesiemia mmgr. 1,78 %; Potassiemia mmgr. 24,21 %.

Puntato sternale: non offre rilievi degni di nota.

Radiografia del cranio: Teca cranica ispessita. Accentuazione dei solchi vascolari, specie della vena di Labbè; iniziale calcificazione dell'epifisi. Seni frontali poco trasparenti. Sella di grandezza normale, con apofisi clinoidee ben conservate.

La stereografia mostra la grande vena di Labbè ectasica solo a destra. Non si osserva alcuna linea che possa sicuramente essere interpretata come data da frattura cranica.

Esame radiologico dell'apparato digerente: non mostra alterazioni apprezzabili.

Esame del succo gastrico dopo stimolazione istaminica (valori espressi in cc. di Na OH % di succo gastrico; valori normali 40-60 dopo istamina):

	a digiuno	15'	30'	45'
cc.	4	8	14	5
H Cl	10	19	56	24
A. T.	18	35	83	45

Esame delle urine: Quantità da 6 a 10 litri; Reazione alcalina; Peso specifico 1005; Albumina ass.; Glucosio ass.; Cloruri 1,16; Sedimento indifferente.

Prova della sete: durata 8 ore e mezza (ore 8.20-16.50).

Prova della sete
durata 8 ore e mezza (ore 8.20 — 16.50)

	SANGUE				URINE				
	G. R.	V. E.	Na Cl mg. ‰	Δ	Quantità	Densità	Na Cl ‰	Urea ‰	Δ
A digiuno	6.500.000	G. R. 53 %	4.72 ‰	0.57	—	—	—	—	—
Dopo 1 ora . .	6.650.000	» 53	4.68 ‰	0.60	700	1004	2.65	3.55	0.31
» 2 » . .	6.640.000	» 53	4.62 ‰	0.61	550	1004	1.74	1.79	0.24
» 3 » . .	6.800.000	» 53	4.65 ‰	0.61	300	1005	2.04	2.55	0.26
» 4 » . .	—	—	—	—	250	1006	2.88	3.83	0.35
» 5 » . .	6.780.000	» 53.9	4.68 ‰	0.60	220	1007	3.83	2.55	0.43
» 6 » . .	—	—	—	—	240	1008	4.02	3.83	0.47
» 7 » . .	6.860.000	» 60.2	4.64 ‰	0.61	220	1010	4.69	5.11	—
» 8 » . .	—	—	—	—	150	1009	4.69	3.83	—

Si iniziò una cura intensa con estratto ipofisario posteriore (Tonephin: 3 iniezioni al giorno da 5 U. V.); poi si proseguì per altri 7 giorni con 2 iniezioni di Tonephin più una presa di Postipofisi Choay in polvere per insufflazione nasale.

Già durante la cura, e precisamente al 10° giorno, i globuli rossi, ripetutamente controllati, erano scesi fino a 4.990.000.

B) Dopo la terapia: Ecco i risultati dei vari esami a fine cura:

Esame emocromocitometrico ed istologico: Hb.: 95; Gl. R.: 5.280.000; V. G.: 0,90; G. B.: 7400; Formula leucocitaria: Gran. Neutr. 76; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 4; Linf. 19. Serie rossa normale.

Piastrine 244.000. Reticolociti 7 %; Calcemia mmgr. 13,70 %; Fosforemia mmgr. 4,37 %; Magnesiemia mmgr. 1,77 %; Potassiemia mmgr. 20,36 %.

Esame del succo gastrico dopo stimolazione istaminica (valori espressi in cc. di Na OH % di succo gastrico):

	a digiuno	15'	30'	45'
cc.	0,50	4	0,50	—
H Cl	assente	17,80	(non dos. pres. rosso congo)	
A. T.	non dos.	24,80	non dos.	—

Ripetuto dopo 2 giorni, l'esame del succo gastrico diede risultati perfettamente concordanti.

C) Dopo 15 giorni dalla sospensione della terapia:

Esame emocromocitometrico ed istologico: Hb.: 104; Gl. R.: 6.230.000; V. G.: 1; G. B.: 10.200; Formula leucocitaria: Gran. Neutr. 69; Eos. 1; Bas. 0; Mon. 6; Linf. 24. Serie rossa normale.

Esame del succo gastrico dopo stimolazione istaminica (valori espressi in cc. di Na OH % di succo gastrico):

	a digiuno	15'	30'	45'
cc.	10	4	30	3
H Cl	assente	assente	56	30
A. T.	5	18	68	46

***

L'associazione di diabete insipido e poliglobulia non ha molti esempi nella letteratura [Moreschi (3), Antonelli (4), Guillain, Léchelle e Garcin (5), Lhermitte e Kyriaco (6), Da Rin e Costa (7)]. Questi ultimi in un caso di diabete insipido con iperglobulia non hanno osservato modificazioni ematiche durante il trattamento con ipofisi posteriore.

Poco noto è il meccanismo attraverso cui il sistema neuro-ipofisario influenza l'emopoiesi, e le ipotesi sulla possibile esistenza di centri diencefalici ad azione diretta sull'emopoiesi, che nel diabete insipido verrebbero lesi, sono state da alcuni AA. sostenute, ma da molti altri negate.

L'ipotesi di Salmon (8), che qui citerò brevemente, ammette che nel diabete insipido venga a rompersi un equilibrio tra i nuclei tuberiani simpatici vasocostrittori moderatori della diuresi e i nuclei diencefalici e bulbari vasodilatatori attivatori della diuresi; i primi legati alla pituitrina e i secondi all'adrenalina. La rottura di tale equilibrio nel diabete insipido determinerebbe la prevalenza del sistema neuro-ormonico vasodilatatore che agendo sui reni produrrebbe la poliuria e agendo sul midollo osseo la poliglobulia.

Sia o no vera questa ipotesi, è certo che la poliglobulia nel diabete insipido non dipende dall'ispessimento del sangue che segue all'intensa poliuria, come hanno supposto Meyer (9) e Meyer e Bisch (10); infatti Guillain, Léchelle e Garcin (5) hanno osservato che di solito manca un rapporto tra il grado della poliuria e quello dell'iperglobulia; d'altra parte è noto che la poliglobulia si osserva nel diabete insipido con assai minor frequenza di quanto non si constati poliuria.

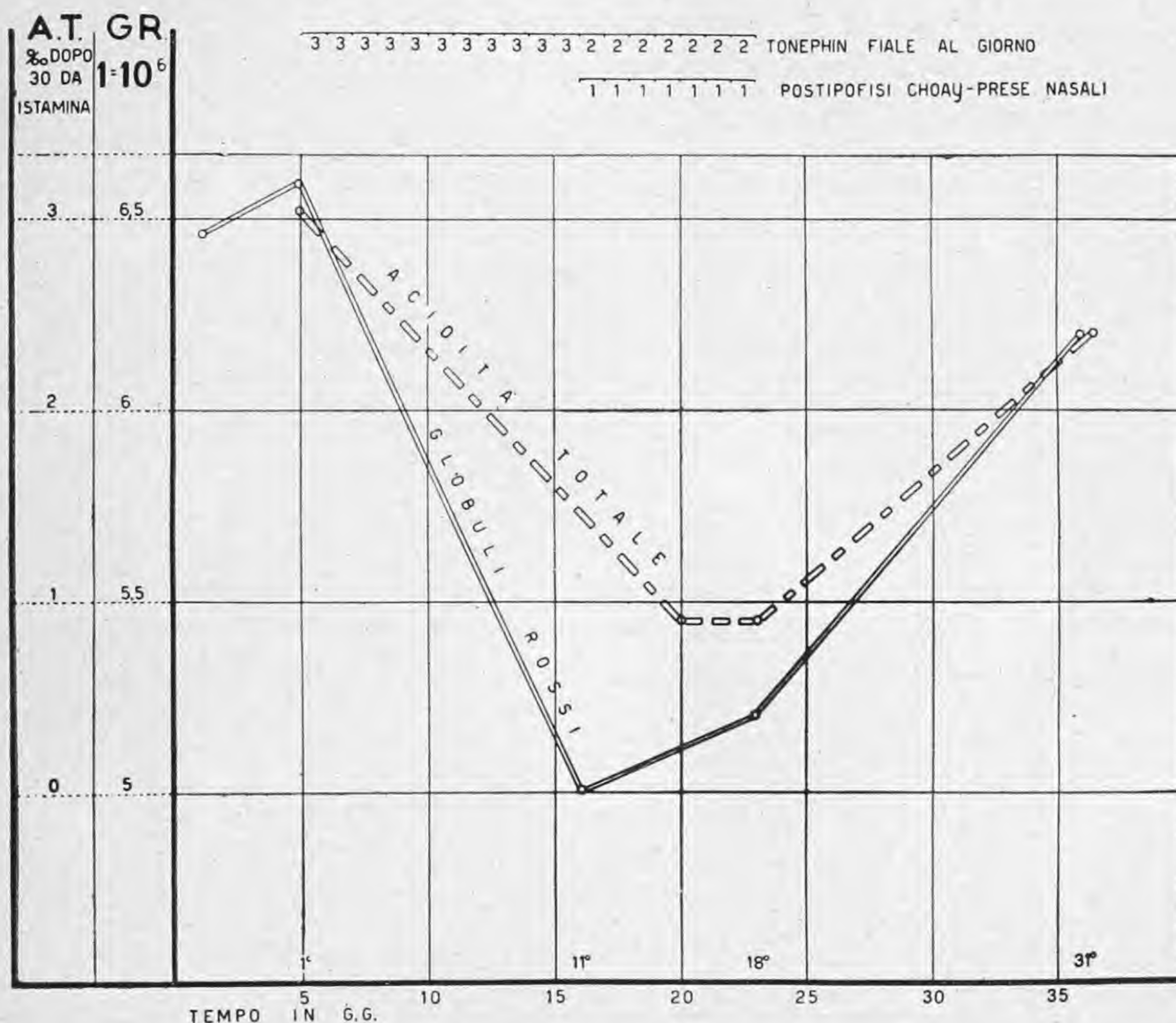
È evidente che la poliglobulia non è una semplice conseguenza della poliuria del diabete insipido, ma è un sintomo che si può trovare associato a questo in determinate condizioni, e dipende con ogni probabilità da lesioni

diencefalo-ipofisarie che, a seconda dei casi, possono dare l'uno o l'altro dei sintomi o ambedue insieme.

Per quanto riguarda l'eventualità della coesistenza di modificazioni funzionali gastriche nei vari casi di diabete insipido studiati, i dati della letteratura sono molto scarsi; solo Beltrametti e Rettanni (11) in sei casi di diabete insipido hanno riscontrato con una certa frequenza una lieve ipercloridria.

***

L'osservazione del caso, oggetto della presente nota, mette in evidenza tre ordini di fatti che discuterò brevemente: un diabete insipido, una netta iperglobulia e i valori della secrezione gastrica ai limiti superiori della norma.

Non è il caso di soffermarci sulla patogenesi e sul tipo clinico del diabete insipido; è evidente che si tratta di un diabete insipido normocloremico ipoclorurico con ogni probabilità post-traumatico.

Per quanto riguarda la poliglobulia, noi possiamo in base agli esami di laboratorio ritenere che si tratti di una poliglobulia vera e non dovuta a una ispissatio sanguinis determinata dalla poliuria per le ragioni che abbiamo sopra dette. Non è possibile stabilire se tale poliglobulia fosse preesistente al trauma o ad esso successiva e riferibile alle stesse lesioni che hanno determinato l'insorgenza del diabete insipido.

Non molto marcate sono le modificazioni della funzionalità gastrica, pur denotando una certa tendenza all'ipercloridria. D'altra parte la secrezione del fattore intrinseco del principio di Castle o di altro fattore emo-

poietico non è necessariamente in rapporto, come ho già detto nella mia prima nota, con le variazioni della secrezione acida dello stomaco.

Nel caso in esame una terapia intensa con estratto ipofisario posteriore determinò parallelamente una diminuzione dei globuli rossi e dei valori dell'acidità gastrica. Questi valori ritornarono alle cifre primitive non appena sospesa la terapia.

Il parallelismo del comportamento della secrezione gastrica e del numero dei globuli rossi è il dato fondamentale che risulta dall'osservazione di questo caso (v. grafica).

Vero è che a questi risultati si può obiettare che un'idremia abbia diluito il sangue durante il periodo di cura, però devo dire che durante tale periodo nè la diuresi nè il peso hanno subìto sensibili modificazioni: questi elementi mi sembrano sufficienti per escludere che il solo fattore diluizione possa rendere conto dei fatti osservati.

Il comportamento parallelo, nel senso di una diminuzione, sia dei valori dell'acidità gastrica che del numero dei globuli rossi, fa pensare che i due fenomeni possano essere tra loro collegati e che l'ipofisi posteriore possa produrre una diminuzione dei globuli rossi attraverso la diminuita secrezione da parte dello stomaco di princìpi emopoietici.

Ho già ricordato, parlando delle poliglobulie gastrogene (1), i numerosi lavori che portano a considerare con sempre maggiore attenzione lo stomaco come organo di importanza fondamentale per la funzione emopoietica non solo nel campo ben noto dell'anemia di Biermer e dell'anemia ipocromica essenziale, ma anche nel campo delle poliglobulie; infatti frequenti sono nella letteratura i casi di poliglobulie vere iperchiliche.

È da ritenere probabile che lo stomaco, oltre a secernere il fattore intrinseco del principio di Castle che riporta al normale la metaplasia megaloblastica e che alcuni pensano possa, se secreto in grande quantità, produrre poliglobulia, il che non è del tutto accettabile [Coppo (12)], secerna anche un altro principio emopoietico, ancora non ben dimostrato, la cui carenza produrrebbe un'anemia più frequentemente ipocromica [anemie agastriche studiate recentemente da Monasterio (13)] e il cui eccesso produrrebbe iperglobulia.

La neuro-ipofisi ha certamente un'influenza sulla secrezione gastrica da un lato e sull'ematopoiesi dall'altro. Si può pensare che l'influenza sull'ematopoiesi, oltre che direttamente, si possa esplicare anche indirettamente attraverso l'attività secretrice dello stomaco.

Pur tenendo conto delle obiezioni e della necessità di un ulteriore studio su tale complesso argomento, il caso descritto, nel quale fondamentalmente si è notata una diminuzione netta e parallela della secrezione gastrica e del numero dei globuli rossi in seguito a terapia postipofisaria, sembra confermare tale modo di vedere (*).

RIASSUNTO.

L'A. descrive un caso di diabete insipido con poliglobulia e con valori della secrezione gastrica ai limiti superiori della norma, nel quale la terapia con estratto ipofisario posteriore portò a una notevole parallela diminuzione del numero dei globuli rossi e della quantità e acidità del succo gastrico.

(*) Ringrazio il Prof. Coppo che mi consigliò nello studio di questo caso.

L'A. prospetta l'ipotesi che il sistema neuro-ipofisario possa produrre modificazioni ematiche, oltre che direttamente, anche indirettamente attraverso modificazioni dell'attività emopoietica dello stomaco.

BIBLIOGRAFIA.

1. SERAFINI U. *Sulla patogenesi delle poliglobulie: poliglobulie neuro-ipofisarie e funzionalità gastrica.* Policlinico, Sez. Med., vol. XLVII; 1940.
2. PENDE N. *Endocrinologia*, Vallardi. Ultima Edizione. *Lezioni di Patologia medica* 1935-36. Libr. Castellani, Roma.
3. MORESCHI C. Policlinico, Sez. Med., 25; 97; 1918.
4. ANTONELLI G. Cit. da SALMON (8).
5. GUILLAIN G., LÉCHELLE P. e GARCIN R. Compt. rend. Soc. de biol., 106; 515, 1931.
6. LHERMITTE J. e KYRIACO N. Revue Neur. 1; 801, 1931.
7. DA RIN O. e COSTA L. Clin. med. ital., 65; 303, 1934.
8. SALMON A.: Studium, 23; 97, 1933.
9. MEYER. Cit. da SALMON (8).
10. MEYER e BISCH. Cit. da SALMON (8).
11. BELTRAMETTI L. e RETTANNI G. Gior. di clin. med, 17; 521, 1936.
12. COPPO M. La Med. Intern., 45; 124, 1937.
13. MONASTERIO G. Arch. di pat. e clin. med. 19; 1, 1939

II.

II^a CLINICA MEDICA DELL'UNIVERSITÀ CARLO DI PRAGA
Direttore: Prof. J. PELNÁR

DIVISIONE ENDOCRINOLOGICA
diretta dal prof. J. CHARVÁT.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. C. FRUGONI

Sindrome dolorosa scapolo-omerale tireotossica nella m. di Flajani-Basedow.

Dott. F. MARCONI, assistente volontario della R. Clinica Medica di Roma.

In due precedenti comunicazioni, a Praga nella seduta del febbraio 1939 dell'allora Società Endocrinologica di Cecoslovacchia, e a Roma nella seduta del giugno 1940 della Reale Accademia Medica, avevo preliminarmente rese note le prime osservazioni di una speciale « sindrome dolorosa articolare scapolo-omerale tireotossica » da me osservata in pp. affetti dalla m. Flajani-Basedow. Casi analoghi sono stati ulteriormente da me osservati nella R. Clinica Medica di Roma.

Ho riunito dettagliatamente in questo lavoro tutti i casi fino ad oggi da me studiati nel tentativo di dare una più precisa descrizione della configurazione clinica della interessante sindrome morbosa.

Durante la mia permanenza a Praga nell'anno accademico 1937-38 ho avuto a mia disposizione un abbondantissimo materiale clinico. I casi di m. di Flajani-Basedow studiati clinicamente e mediante le usuali tecniche di laboratorio furono infatti 526, di cui più di 250 personalmente osservati e seguìti negli ambulatori e nelle corsie del Reparto Endocrinologico; degli altri ho potuto studiare i protocolli completi nell'Archivio del detto Reparto e nell'Archivio privato del prof. J. Charvát, Direttore della Divisione Endocrinologica, che mi è stato largo di aiuto e di consiglio e che qui pubblicamente ringrazio.

Ho potuto studiare in Boemia un così gran numero di casi di m. di Flajani-Basedow perchè quasi tutti i pp. affetti da tale malattia e da ipertiroidismo in genere, provenienti dalla Boemia, Moravia e Slovacchia, venivano diretti quasi esclusivamente a Praga, ed accentrati nel detto Reparto Endocrinologico specialisticamente e modernamente attrezzato per lo studio e la terapia delle disfunzioni tiroidee.

Ho raccolto così 16 casi di pp. affetti dalla m. di Flajani-Basedow, tutti presentanti le stesse caratteristiche note patologiche della sin-

drome dolorosa scapolo-omerale che sarà in seguito descritta. Per quanto mi risulta non sono stati fino ad oggi descritti in Italia casi analoghi o simili.

I primi 13 casi della mia statistica rappresentano le osservazioni eseguite a Praga, il 14° caso fu studiato nella R. Clinica Medica di Roma; dei due ultimi casi (XV e XVI) mi fu fatta segnalazione e mi fu cortesemente permessa la pubblicazione dai dottori A. Calonzi e G. Alessandrini di Roma che qui vivamente ringrazio.

I. — Descrizione dei casi clinici.

Caso I. — B. W., di anni 45, coniugata, d. d. c.

Anamn. fam. e fisiol.: nulla di notevole.

Anamn. patol.: a 10 anni difterite; a 15 anni appendicite operata con buon esito e, dopo l'atto operativo, un aborto. Sofferente fin dai 20 anni di disturbi gastrici, all'età di 25 anni ha avuto diagnosi di ulcera gastrica per cui ha fatto adatte cure mediche con discreto esito. A 32 anni reumatismo art. acuto, altamente febbrile, durato un mese. Molte angine tonsillari nella giovane età ed un'otite media purulenta destra.

A 40 anni ha cominciato ad avvertire a poco a poco tutti i segni della m. di Flajani-Basedow (esoftalmo, tremore, tachicardia, sudori, dimagramento, diarrea, ingrossamento della tiroide ecc.), ed in più, contemporaneamente all'insorgere della detta sintomatologia, dolori articolari, dapprima leggeri, all'articolazione scapolo-omerale destra, che, nel corso di uno due mesi dopo l'inizio dell'ipertiroidismo, si sono talmente aggravati da costituire un notevole disturbo per la p., limitando considerevolmente i movimenti della detta articolazione. Il dolore si irradiava anche al braccio, alla mano e alle dita della mano destra.

E. O. Condizioni generali scadute. Esoftalmo bilaterale modico. Collo: tiroide diffusamente ingrandita. Gozzo parenchimatoso pulsante con qualche nodulo colloide. Arti sup.: l'articolazione scapolo-omerale destra è di aspetto e forma normali; anche la muscolatura appare normale. La palpazione dei tessuti molli periarticolari è moderatamente dolorosa; i movimenti attivi e passivi dell'articolazione sono molto limitati e vengono fatti a costo di vivi dolori che si irradiano lungo il braccio, fino alla mano. Le articolazioni del gomito, polso, dita e mano a destra sono libere e indolenti. Nessun dato patologico nelle altre articolazioni e negli altri organi ed apparati.

Es. di laboratorio: M. B.: + 49 %. Vel. sedim. eritr.: normale:

Caso II. — T. A., di anni 28, sposata, d. d. c.

Anamn. fam. e fisiol.: nulla di notevole.

Anamn. patol.: ha avuto due aborti ed una annessite con cistite a 20 a.

Fin dall'età di 20 a. ha cominciato ad avvertire un certo stato di nervosità, palpitazione cardiaca, dimagramento e qualche volta diarrea. Anche il collo andava man mano ingrossando, mentre i sintomi suddetti si accentuavano e compariva anche esoftalmo. A 26 a. ha cominciato ad avvertire, insieme con una ripresa della sintomatologia ipertiroidea, dolori, dapprima leggeri, poi sempre più violenti all'articolazione scapolo-omerale sin. In questi ultimi tempi i dolori si sono accentuati sempre nella stessa sede (le altre articolazioni sono rimaste completamente indenni), così che hanno impedito anche in parte i movimenti articolari attivi e passivi, specialmente la rotazione e l'abduzione. I dolori si irradiano anche lungo il braccio sin., ma non alla mano.

E. O. Donna di media statura con nutrizione scaduta. Facies basedoviana con esoftalmo leggero bilaterale. Polso frequente (110), ritmico. Segni di Graefe e Moebius presenti. Collo: tiroide uniformemente ingrandita; gozzo parenchimatoso non pulsante. Cuore leggermente debordante a destra con toni fiacchi ed oscuri; 1° tono accompagnato da leggero rumore di soffio. Arti sup.: mentre l'articolazione scapolo-omerale destra è indenne, quella sin., che non è alterata nella sua configurazione anatomica nè gonfia, presenta alla palpazione sui tessuti periarticolari dolore abbastanza vivo che maggiormente si accentua nei movimenti attivi e passivi. L'abduzione, che può essere fatta per soli 45°, è particolarmente dolente. La palpazione sull'interlinea articolare non è dolente. Il plesso brachiale risulta indenne. Non esiste atrofia muscolare della spalla e del braccio sinistro.

Es. di laboratorio: M. B.: + 23 %. Calcemia (siero): mg. 10 %. Vel. sed. eritr.: normale.

Es. radiografico spalla sin.: nessuna alterazione articolare o periarticolare apprezzabile.

Caso III. — Z. A., di a. 58, sposata, d. d. c.

Anamn. fam.: una sorella è morta di tbc. polm. a 36 a.

Anamn. patol.: ha avuto due volte angina tonsillare abbastanza grave: l'ultima risale a 5 anni fa. A 20 a. ha avuto cistite; a 33 a., dopo l'ultima gravidanza, ha notato ingrossamento della tiroide e a poco a poco ha cominciato ad avvertire tutti i segni dell'ipertiroidismo (tremori, sudori, diarree, palpitazione cardiaca, esoftalmo, dimagramento, ecc.). Per consiglio medico a 37 a. si è sottoposta ad operazione di emistrumectomia d., dopo la quale tutti i sintomi suddetti sono a poco a poco regrediti e scomparsi. A 57 a. (l'anno scorso), dopo un'influenza con angina tonsillare e bronchite, ha avvertito nuovamente i segni dell'ipertiroidismo, mentre il collo a sin. andava man mano ingrossandosi. Questa volta però hanno dominato tutta la sintomatologia dolori all'articolazione scapolo-omerale sin. che, dapprima leggeri, sono andati lentamente accentuandosi tanto che oggi costringono la p. ad una posizione di quasi totale immobilità della detta articolazione.

E. O. Nutrizione molto scaduta. Esoftalmo leggero più accentuato a sin. Graefe pres. Collo: a d. cicatrice operatoria della pregressa emistrumectomia; il lobo sin. tiroideo è leggermente ingrandito, di consistenza parenchimatosa, non pulsante. Arti sup.: l'articolazione della spalla sin. non è alterata nella sua configurazione anatomica; si nota una leggera atrofia del deltoide e dei muscoli del braccio. La palpazione dei tessuti periarticolari desta vivissimo dolore. I movimenti articolari sono tutti dolorosissimi e molto limitati in tutte le direzioni. Nessuna alterazione nelle altre articolazioni.

Es. di laboratorio: M. B.: + 30 %. Calcemia (siero): mg. 9,5 %. Vel. sed. eritr.: normale.

Es. radiografico spalla sin.: nessuna alterazione radiograficamente apprezzabile.

CASO IV. — L. B., di a. 46, nubile, d. d. c.
Anamn. fam.: una sorella è affetta dalla m. di Flajani-Basedow.
Anamn. patol.: A 16 a. ha presentato i primi segni della malattia (tremori, sudore, palpitazione cardiaca, esoftalmo, ingrossamento della tiroide ecc...). Con cure mediche la sintomatologia si è attenuata, ed è subentrato uno stato di relativo benessere. A 26 a. nuova esacerbazione di tutta la sintomatologia basedoviana. Le condizioni della p. si sono così protratte fino all'età di 43 a. quando, per l'insorgenza di una terza grave recidiva, si è sottoposta alla strumectomia subtotale. Dopo 3 a. (e cioè a 46 a.) nuova recidiva di tutta la sintomatologia descritta, preceduta da un grave angina tonsillare; ma questa volta si sono presentati anche dolori articolari piuttosto violenti a tutte e due le articolazioni scapolo-omerali, più accentuati a destra, che hanno in breve tempo limitato notevolmente, ed a destra quasi totalmente impedito i movimenti dell'articolazione.
E. O. Condizioni generali di nutrizione molto scadute. Esoftalmo. Tonsille grandi, criptiche. Collo: sulla reg. tiroidea il segno dalla pregressa operazione di strumectomia. Il lobo destro tiroideo è modicamente ingrossato, di consistenza parenchimatosa. Arti sup.: le due articolazioni scapolo-omerali non sono alterate nella loro configurazione anatomica, nè gonfie. Nessun segno di infiammazione locale. Bilateralmente, ma più a destra, i muscoli della spalla sono modestamente ipotrofici. La palpazione desta vivo dolore sui tessuti periarticolari. I movimenti articolari attivi sono limitati e dolenti a sin., specie quelli all'indietro ed in alto; a destra sono quasi del tutto impossibili e vivamente dolenti. Dolorosi e analogamente limitati i movimenti passivi. A destra la scapola nei tentativi di movimento passivo si muove insieme col braccio.
Es. di labor. M. B.: + 96 %. Calcemia (siero): mg. 8,5 %. Vel. sed. eritr.: normale.
Es. radiografico delle due articolaz. scapolo-omerali: nulla di patologico.

CASO V. — D. J., di a. 56, sposato, falegname.
Anamn. fam. e fisiol.: nulla di notevole.
Anamn. patol.: ha sofferto fin dall'infanzia molto spesso di angine tonsillari febbrili. All'età di 55 a. ha cominciato ad avvertire astenia, inappetenza, tremore, sudorazione abbondante e qualche volta anche diarrea. Nello stesso tempo il collo andava lentamente ingrossandosi e compariva modico esoftalmo. All'età di 56 a. presentava tutti i segni della m. di Flajani-Basedow, ai quali si erano aggiunti dolori alle due articolaz. scapolo-omerali, prevalenti a destra, i quali in breve tempo avevano reso talmente dolorosi i movimenti che il p. non poteva più muovere che molto limitatamente le due braccia, specialmente il braccio destro.
E. O. Condizioni generali scadute. Facies basedoviana. Graefe pres. Collo: tiroide totalmente ingrandita più spiccatamente a carico del lobo destro. Gozzo parenchimatoso non pulsante. Arti sup.: le due articolazioni scapolo-omerali hanno volume e forma normali; a destra si nota ipotrofia di tutti i muscoli della spalla. La palpazione è dolorosa bilateralmente, più spiccatamente a destra, sui tessuti periarticolari. I movimenti sono a sin. quasi totalmente permessi ma dolorosissimi; a destra sono molto limitati (abduzione di 45°, rotazione impossibile, movimento all'indietro di circa 25°). Dolori vivissimi a tutti i movimenti attivi e passivi. Nessuna alterazione nelle altre articolazioni.
Es. di labor.: M. B.: + 42 %. Vel. sed. eritr.: normale.
Es. radiografico delle due articolazioni scapolo-omerali: nulla di patologico.

CASO VI. — S. J., di a. 48, sposata, d. d. c.
Anamn. fam. e fisiol.: nulla di notevole.
Anamn. patol.: gengivite espulsiva a 26 a. A 32 a., dopo un parto, metrorragia. A 46 a. ha cominciato ad avvertire palpitazione cardiaca, inappetenza, nervosità, tremore, facile stancabilità, qualche volta diarrea, esoftalmo, modico aumento di volume della tiroide. Dopo una prima remissione della sintomatologia, quest'anno, da circa due mesi, seconda ripresa della malattia con tutta la classica sintomatologia, a cui si sono aggiunti vivi dolori all'articolazione scapolo-omerale sin., che, rapidamente progredendo, hanno in breve tempo notevolmente limitato i movimenti della detta articolazione, specie quelli di abduzione e di rotazione. I dolori sono anche spontanei.
E. O. Condizioni generali e di nutrizione scadute. Esoftalmo accentuato. Graefe pres. Collo: notevole aumento di volume della tiroide; gozzo diffuso parenchimatoso pulsante. Cuore: leggermente ingrandito a destra; primo tono impuro seguito da rumore di soffio sistolico. Arti sup.: l'articolazione scapolo-omerale sin. è normale per forma e volume. La palpazione sui muscoli della spalla e del braccio dà vivo dolore. Nessun segno di infiammazione locale. I movimenti di rotazione e di abduzione del braccio sin. sono molto limitati e dolorosi. Modica ipotrofia del deltoide. Nessuna alterazione alle altre articolazioni.
Es. di labor: M. B.: + 92 %. Vel. sed. eritr.: leggermente aumentata.
Es. radiografico: l'articolazione scapolo-omerale sin. è normale; si nota soltanto un prolungamento del margine inferiore della cavità glenoide.

CASO VII. — P. O., di a. 51, sposata, d. d. c.
Anamn. fam.: due sorelle sono affette contemporaneamente da m. di Flajani-Basedow, ma senza sintomatologia articolare di sorta.
Anamn. patol.: ha avuto spesso tonsilliti febbrili. A. 18 a., per la prima volta, ha cominciato ad avvertire astenia, dimagramento, nervosità, palpitazione cardiaca, anoressia, qualche volta diarrea e modico aumento di volume della tiroide. Dopo circa un anno di adatte cure mediche i disturbi sono regrediti. A 47 a. ripresa più grave di tutta la sintomatologia basedoviana, ed insieme con essa, dolore molto intenso all'articolazione scapolo-omerale destra, che ha subito impedito il normale svolgersi dei movimenti, specie quelli di abduzione e dall'avanti all'indietro. Anche durante il riposo la p. avverte dolori spontanei vivissimi alla stessa articolazione.
E. O. Condizioni generali scadute.. Facies basedoviana. Leggero esoftalmo. Tonsille criptiche. Collo: la tiroide è notevolmente ingrandita, specie a carico del lobo destro; gozzo parenchimatoso, duro. Venectasie in corrispondenza del lobo destro tiroideo. Arti sup.: l'articolazione scapolo-omerale destra presenta una modesta ipotrofia

muscolare. La palpazione è vivamente dolorosa sui tessuti molli periarticolari. I movimenti di rotazione del braccio sono molto limitati e dolenti; quelli di abduzione quasi del tutto impossibili, dolorosi e fortemente limitati quelli dall'avanti all'indietro. Nessun dato patologico a carico delle altre articolazioni.

Es. di labor.: M. B.: + 66 %. Vel. sed. eritr.: normale.

Es. radiografico: nessuna alterazione patologica radiologicamente dimostrabile a carico dell'articolazione della spalla destra.

Caso VIII. — H. M., di a. 60, sposata, contadina

Anamn. fam. e fisiol.: nulla di notevole.

Anamn. patol.: a 12 a. scarlattina. A 23 a. coliche epatiche da probabile calcolosi biliare. A 45 a. menopausa. All'età di 49 a. ha cominciato ad avvertire stato di nervosità e di agitazione, palpitazioni cardiache, tremore, spesso diarrea, mentre la tiroide lentamente si andava ingrossando e a poco a poco comparivano esoftalmo, astenia, dimagramento. In questi ultimi due anni ha inoltre avvertito, sia in stato di riposo che nel movimento, vivi dolori alla articolazione scapolo-omerale sin., i quali in breve tempo hanno notevolmente compromesso i movimenti della detta articolazione.

E. O. Condizioni gen. scadute. Facies basedoviana con esoftalmo marcato e Graefe e Moebius pres. Collo: tiroide ingrossata, specialmente a carico del lobo destro. Gozzo parenchimatoso, non pulsante. Arti sup.: l'articolaz. scapolo-omerale sin. non è anatomicamente alterata, ma la palpazione, specialmente in corrispondenza dei tessuti molli periarticolari e delle inserzioni muscolari, è vivamente dolente. I movimenti attivi e passivi, quelli di abduzione e dall'avanti all'indietro specialmente, sono notevolmente limitati e dolorosissimi. Nessuna alterazione alle altre articolazioni.

Es. di labor.: M. B.: + 61 %. Calcemia (siero): mg. 10,1 %. Vel. sed.; eritr.: normale.

Es. radiografico: nessuna alterazione ossea, articolare o periarticolare radiologicamente dimostrabile a carico dell'articolazione scapolo-omerale sinistra.

Decorso: durante la permanenza in Ospedale, in seguito a cure jodiche e ad applicazioni roentgenterapiche sulla tiroide, la sintomatologia basedoviana si è migliorata, ma la condizione articolare è rimasta invariata.

Caso IX. — D. B., di a. 50, sposato, impiegato.

Anamn. fam. e fisiol.: nulla di notevole.

Anamn. patol.: tonsilliti a ripetizione nell'età infantile; 8 anni fa influenza. Nel maggio 1936 (due anni fa), il p. ha cominciato ad avvertire nervosismo, facile stancabilità, astenia, palpitazione cardiaca, tremore. Fece cure jodiche e subito migliorò notevolmente. Nel settembre 1936, dopo un grave trauma psichico, tutti i sintomi suddetti si sono ripresentati accompagnati da cefalea, nervosismo spiccato, esoftalmo, diarrea. Contemporaneamente il p. avvertiva dolori, dapprima leggeri, ma poi sempre più intensi, localizzati alle due articolaz. scapolo-omerali, insorgenti anche spontaneamente ed in stato di riposo, che hanno in breve tempo notevolmente compromesso i movimenti delle due articolazioni.

E. O. Condizioni gen. scadute. Facies basedoviana. Tiroide molto ingrandita, a carico dei due lobi e della parte intermedia. Gozzo di consistenza parenchimatosa, diffuso, con qualche nodulo colloide. Cuore: rumore di soffio sistolico alla punta. Arti sup.: le due articolaz. scapolo-omerali non sono alterate nella forma e nel volume. Nessun segno locale di infiammazione. La palpazione è su ambedue le articolaz. vivamente dolorosa, specie in corrispondenza dell'interlinea articolare e dei tessuti molli periarticolari. I movimenti articolari attivi e passivi sono molto limitati, specie quelli di abduzione e dall'avanti all'indietro e vengono eseguiti dal p. molto lentamente ed a costo di grande dolore.

Es. di labor.: M. B.: + 54 %. Vel. sed. eritr.: normale.

Es. radiogr. delle due articolaz. scapolo-omemali: nessuna alterazione articolare o periarticolare radiograficamente dimostrabile.

Caso X. — S. F., di a. 25, nubile, contadina.

Anamn. fam. e fisiol.: nulla di notevole.

Anamn. patol.: ha spesso sofferto di angine tonsillari follicolari febbrili. A 18 a. otite media purulenta destra. A 22 a. si è accorta di un aumento di volume progressivo della tiroide, mentre comparivano leggero esoftalmo, astenia, dimagramento, tremore, sudorazione abbondante, stato di agitazione nervosa, palpitazione cardiaca. Dopo tre mesi dall'insorgenza dei suddetti sintomi ha avvertito anche dolore sempre fisso all'articolazione scapolo-omerale destra, che da allora non l'ha più abbandonata, presentando varie crisi di riesacerbazione, e compromettendo in breve tempo il normale movimento del braccio destro.

E. O. Condizioni generali molto scadute. Evidente nervosismo. Facies basedoviana. Polso frequente (105), ritmico. Esoftalmo marcato con Graefe e Moebius pres. Collo: tiroide aumentata di volume specialmente a carico del lobo destro; gozzo parenchimatoso non pulsante. Arti sup.: l'articolazione scapolo-omerale destra non presenta modificazioni patologiche di forma e di volume; non è apprezzabile ipotrofia muscolare della spalla o del braccio. Dolore vivo alla palpazione sui tessuti molli periarticolari a destra. Vivissimo dolore ai movimenti attivi e passivi specialmente a quelli di rotazione e di abduzione che sono particolarmente limitati. Nessuna alterazione alle altre articolazioni.

Es. di labor.: M. B.: + 44 %. Calcemia (siero): mg. 9 %. Vel. sed. eritr.: normale.

Es. radiogr. dell'articolaz. scapolo-omerale destra: nessuna alterazione patologica articolare o periarticolare radiograficamente dimostrabile.

Caso XI. — V. A., di a. 31, sposata, d. d. c.

Anamn. fam. e fisiol.: nulla di notevole.

Anamn. patol.: ha avuto spesso angine tonsillari febbrili, quasi ogni anno fin dalla giovinezza. Da 2 anni ha incominciato ad avvertire, dapprima leggeri, ma poi man mano sempre più accentuati, i segni dell'ipertiroidismo (tremore, sudorazione, esoftalmo, nervosismo, dimagramento, palpitazione cardiaca ecc.). Il collo si è andato a poco a poco ingrossando. Già dopo 3-4 mesi dall'inizio della sintomatologia suddetta ha avvertito dolori alle due articolazioni scapolo-omerali, dapprima leggeri, ora più accentuati, e che durante il decorso della malattia hanno subìto delle vere e proprie esacerbazioni in corrispondenza delle recrudescenze della sintomatologia basedo-

viana. I movimenti articolari ne sono risultati notevolmente compromessi e limitati.

E. O. Condizioni generali scadute. Esoftalmo leggero. Tonsille grosse e criptiche. Collo: tiroide uniformemente aumentata di volume; gozzo parenchimatoso diffuso. Arti sup.: le articolazioni scapolo-omerali non presentano alterazioni di forma e di volume. La palpazione in corrispondenza dei tessuti molli periarticolari e specialmente sui muscoli delle spalle e delle braccia è vivamente dolente. I movimenti delle braccia sono ancora permessi, ma vengono fatti molto lentamente allo scopo di evitare forti dolori. Esiste bilateralmente una discreta limitazione della mobilità articolare. Non si nota atrofia muscolare. Nessuna alterazione nelle altre articolazioni.

Es. di labor.: M. B.: + 99 %. Vel. sed. eritr.: discretamente aumentata.

Es. radiogr. delle due articolazioni scapolo-omerali: nessun dato patologico articolare o periarticolare radiologicamente dimostrabile.

CASO XII. — S. M., di a. 31, nubile, d. d. c.

Anamn. fam. e fisiol.: nulla di notevole.

Anamn. patol.: ha avuto qualche angina tonsillare. A 30 a. ha cominciato ad avvertire i primi segni dell'ipertiroidismo (tremore, dimagramento, palpitazioni cardiache, nervosismo, esoftalmo). Anche il collo si è andato diffusamente ingrossando. 2-3 mesi dopo l'insorgenza della sintomatologia suddetta ha cominciato ad avvertire dolore all'articolazione scapolo-omerale destra, subito violento e quivi sempre localizzato, tanto che in breve ha visto immobilizzarsi la sua articolazione, così forti erano i dolori che ad ogni benchè minimo movimento insorgevano.

E. O. Condizioni generali discrete. Lieve esoftalmo. Tonsille piccole criptiche. Tiroide molto ingrandita specie a carico del lobo destro che presenta anche un nodulo colloide. Cuore: leggermente debordante a destra; rumore di soffio sistolico. Arti sup.: l'articolazione scapolo-omerale destra non presenta alterazioni di forma o di volume. I muscoli della spalla e del braccio destro appaiono ipotrofici. I movimenti attivi sono fortemente limitati e vivamente dolorosi, specie quelli di rotazione e di abduzione. Anche i movimenti passivi sono limitati, dolenti e trascinano con sè la scapola. La palpazione sui tessuti periarticolari e particolarmente sulle inserzioni muscolari è vivamente dolorosa. Nessuna alterazione nelle altre articolazioni.

Es. di labor.: M. B.: + 75 %. Vel. sed. eritr.: normale. Calcemia (siero): mg. 10 %.

Es. radiografico dell'articolazione scapolo-omerale destra: leggera osteoporosi dei capi articolari delle ossa dell'articolazione scapolo-omerale destra.

CASO XIII. — S. A., di a. 60, vedova, d. d. c.

Anamn. fam.: un fratello della p. è stato affetto della m. di Flajani-Basedow.

Anamn. fisiol.: non è nata in regione endemica. Sviluppo fisico e psichico normali. Mestrui a 17 a., sempre regolari. Sposata ad uomo sano, ha avuto un aborto al 3° mese, due volte raschiamento uterino per metrorragie, e nessuna gravidanza a termine. Il marito è morto a 54 a. di carcinoma intestinale. Menopausa a 42 a. accompagnata da turbe nervose (tremori, caldane al viso, palpitazioni cardiache); sintomi che in capo ad un anno si attenuarono e scomparvero.

Anamn. patol.: Morbillo in tenera età. A 22 a. peritonite di probabile natura specifica. È stata sempre di costituzione abbastanza forte, non ha abitato case umide, non si è mai esposta a particolari perfrigerazioni, non ha mai avuto angine tonsillari.

La malattia attuale sembra incominciare 9 anni fa (a 51 anni) quando la p. ha cominciato ad avvertire senso di peso e fastidio alla regione precordiale, modica dispnea, facile stancabilità, stato di nervosità e facile irritazione. Perdette in breve tempo circa 10 Kg di peso, mentre comparivano altri segni patologici (tremore, stanchezza, inappetenza, frequenti diarree). Avendo una visita medica riscontrato un modesto ingrossamento tiroideo, ed i disturbi essendo stati riferiti ad uno stato di ipertiroidismo, la p. si sottopose a severe cure mediche e balneoterapiche con le quali tutta la sintomatologia si andò attenuando. Nel 1935 (a 57 anni), la p. ebbe un'influenza complicata da otite media purulenta destra. In quel tempo anche i denti, malfermi ed in preda a piorrea alveolare, cadevano. Dopo l'influenza la p. ha avvertito saltuariamente qualche dolore vago all'articolazione scapolo-omerale destra, mai accompagnato da febbre. In questo stesso tempo cominciavano a riaffiorare tutti i segni dell'ipertiroidismo precedentemente descritti, mentre i dolori articolari, localizzati dapprima all'articolazione scapolo-omerale sin., poi anche a destra, si accentuavano, cosicchè già nella primavera del 1937 la p. presentava insieme ai segni clinici della m. di Flajani-Basedow, dolori alle due articolazioni della spalla, prevalenti a destra, presenti anche nel riposo, che si esacerbavano nei movimenti delle braccia e che limitavano notevolmente questi movimenti specialmente quelli all'indietro ed in alto. Nell'inverno 1937 le sofferenze articolari della p., specialmente a destra, erano così accentuate che non poteva assolutamente muovere le due braccia se non a costo di grandi sofferenze, mentre i dolori erano presenti anche nel riposo, oltre che nel movimento e alla pressione sulle due articolazioni Nessun dolore la p. ha avvertito alle altre articolazioni. Dal gennaio 1938 la p. presenta: discreto aumento di volume della tiroide, esolftalmo, tremore per tutto il corpo, facile stancabilità, stato di nervosismo e di agitazione, insonnia, diarrea, sudorazione abbondante, dimagramento. I dolori articolari sono sempre presenti, vivissimi di giorno e di notte, sia spontanei che ai movimenti e alla pressione.

E. O. Condizioni gen. molto scadute. Tiene le braccia ruotate in avanti, con le spalle curve, e i gomiti leggermente flessi. Facies basedoviana con esoftalmo accentuato, Graefe e Moebius pres. Apparato scheletrico tutto indenne salvo le due articolazioni scapolo-omerali. Bocca priva di denti; tonsille e faringe senza note patologiche. Collo: gozzo diffuso, di consistenza un po' dura, elastica, senza pulsazioni. Polo tiroideo inferiore retrosternale. Torace: cifosi delle vertebre toraciche dalla II alla V, che sono dolenti alla percussione. Cuore: un po' ingrandito con rumore di soffio sistolico evidente. Arti sup.: le articolazioni del gomito, radiocarpiche e delle dita sono bilateralmente completamente indenni; i loro movimenti attivi e passivi sono normali. Le articolazioni scapolo-omerali sono uguali di forma; una discreta ipotrofia si nota a carico dei muscoli delle spalle e delle braccia. La pelle in

corrispondenza delle dette articolazioni non è calda, nè arrossata, nè presenta venectasie. La palpazione è dolorosa su ambedue le articolazioni, ma specialmente a destra in corrispondenza dell'acromion e sui muscoli periarticolari. L'interlinea articolare non è dolente alla palpazione. I movimenti attivi appaiono molto limitati specialmente a destra dove la rotazione del braccio è quasi impossibile e dolorosissima. Anche gli altri movimenti sono notevolmente ostacolati. I movimenti passivi, condotti con estrema lentezza, portano stentatamente il braccio fino all'orizzontale nei movimenti di abduzione, e solo per un angolo di 45° nei movimenti dall'avanti all'indietro. Tutte le altre articolazioni sono completamente indenni.

Es. di labor.: Es. urine: nulla di patol. Es. emocromocitometrico ed istologico del sangue: normale. M. B.: + 79 %. Ecg.: normale. Es. ginecologico: nessun dato patol. Vel. sed. eritr.: normale. Uricoemia (siero): mg. 2,55 %. Calcemia (siero): mg. 9,2 %. Es.: otojatrico: stato post-otitico del lato destro.

Es. radiol.: struma comprimente leggermente la trachea. Sclerosi aortica con allungamento e dilatazione diffusa. Enfisema senile. Complesso prim. calcificato lobo sup. destro. Es. radiol. scheletro: leggera porosi degli omeri e delle due articolazioni scapolo-omerali. Anche normali. Encondroma alla base della falange del pollice destro.

Decorso: le condizioni della p. durante due mesi di degenza in Clinica sono rimaste presso a poco stazionarie. I dolori articolari sono sempre stati presenti, senza febbre, anche nel riposo. Sono state fatte applicazioni roentgenterapiche sulla tiroide e sulle due articolazioni scapolo-omerali. In coincidenza con tali applicazioni i dolori articolari si riesacerbavano. Sono stati messi in atto, senza vantaggio apprezzabile, vari sistemi di terapia antitiroidea e antireumatica. Le condizioni della p. non si sono aggravate, sono rimaste presso a poco le stesse di quando si ricoverò all'Ospedale, per cui, avendo rifiutato la proposta di un intervento chirurgico sulla tiroide, esce dalla Clinica. Uscita dalla Clinica, la p. torna sistematicamente alla visita ambulatoria per parecchi mesi; la sintomatologia ipertiroidea e articolare sono rimaste stazionarie. Continua la terapia antiroidea (sieri antitiroidei, dijodiotirosina, trattamento jodico, vitaminoterapia, ecc.), associata a terapia antireumatica (salicilici, preparati di zolfo, jodio, oro colloidale, balneo e fangoterapia, ecc.), con nessun vantaggio. Rifiuta sistematicamente qualsiasi intervento operativo sulla tiroide.

Caso XIV. — F. M., di a. 43, nubile, d. d. c. Anamn. fam. e fisiol.: un fratello morì all'età di 24 anni di tbc. polmonare. Un altro fratello è attualmente affetto dalla m. di Flajani-Basedow.

Anamn. patol.: esantemi infantili. Fin dall'età di 7 anni ha notato facile insorgenza di dispnea da sforzo. A 9 anni primo attacco notturno di asma bronchiale. A 14 a. altro attacco di asma. A 23 a. broncopolmonite influenzale epidemica. Da allora ricomparsa di non frequenti attacchi di asma bronchiale. A 32 a. febbre tifoide. All'età di 36 a. cominciò ad avvertire astenia, dimagramento, comparsa di tremore alle mani, mutamento di carattere con facile emotività, lucentezza alle sclere, esoftalmo più accentuato a destra, aumento di volume della tiroide, agitazione nervosa. Con adatte cure mediche tutta la sintomatologia regredì progressivamnte fino ad un anno fa quando comparvero di nuovo cefalea, agitazione nervosa, tremori, insonnia, dimagramento, frequenti diarree, febbricola. Contemporaneamente alla detta sintomatologia dell'ipertiroidismo la p. ha cominciato ad avvertire dolore dapprima leggero poi sempre più accentuato all'articolazione della spalla destra, che si esacerbava ad ogni minimo movimento, e che limitava notevolmente i movimenti della detta articolazione. I movimenti di abduzione del braccio erano particolarmente impediti dal vivissimo dolore. La spalla non era mai stata tumefatta o arrossata.

E. O. Condizioni gen. buone. Facies basedoviana con sclere lucenti ed esoftalmo bilaterale discreto, più accentuato a destra. Collo: tiroide ingrandita specie a carico del lobo destro dove si palpa un nodulo colloide grande come una nocella. Torace: sibili e ronchi diffusi su tutto l'ambito polmonare; espirazione prolungata e rumorosa. Arti sup.: l'articolazione scapolo-omerale destra non presenta alterazioni patologiche di forma e volume, nè atrofia muscolare. Vivo dolore si desta alla palpazione dei tessuti periarticolari e a tutti i movimenti attivi e passivi della detta articolazione. I movimenti particolarmente compromessi sono quelli di abduzione e di rotazione. Nessuna alterazione alle altre articolazioni.

Es. di labor.: M. B.: + 49 %. Calcemia (siero): mg. 10,3 %. Es. capillaroscopico: le anse capillari si presentano numerose, fini, allungate. Non si notano irregolarità. Tratto venoso più largo dell'arterioso. Es. radiografico torace: Aumento del disegno dei due campi polmonari con alcune immagini bronchiali a pareti ispessite. Ili marcati. Cuore nei limiti con pulsazioni frequenti e celeri. Es. radiogr. spalla destra: non si notano alterazioni apprezzabili dei capi articolari o dei tessuti periarticolari. Vel. di eritrosed.: normale.

Caso XV. — (Segnalatomi dal dott. A. Calonzi). Riguarda una religiosa di a. 59 (E. L.), di nazionalità canadese, attualmente residente a Roma in un monastero, la quale non presenta nulla di notevole nell'anamnesi familiare, dei collaterali e fisiologica. Ha risieduto per molti anni in Cina dove ha sofferto di tifo dal quale è guarita senza postumi. Menopausa a 42 anni. Nel 1929, presentando la p. uno stato di notevole deperimento ed astenia, fu eseguito un esame radiografico del torace che denunciò la presenza di lesioni all'apice destro, per cui fu istituita una adatta terapia. Ha inoltre sofferto ogni anno di una forma cutanea che per i caratteri e l'evoluzione può essere con tutta probabilità anamnesticamente diagnosticata come una forma di eritema nodoso recidivante. Nella primavera del 1939 lo stato generale di deperimento si accentuò; comparvero inoltre astenia e senso di oppressione cardiaca; nell'estate dello stesso anno si aggiunsero palpitazione cardiaca intensa e febbricola con massimi di 37°,2 - 37°,5. La pressione arteriosa massima era allora di 140, qualche colpo di tosse la p. presentava al mattino. Nel novembre 1939 la tachicardia aveva raggiunto 130-140 pulsazioni al m', e la p., fortemente sofferente, era costretta a letto. Nel dicembre 1939 un nuovo esame radiografico del torace mise in evidenza una leg-

gera infiltrazione sottoclaveare destra; l'elettrocardiogramma diede il reperto di una tachicardia sinusale. Dopo qualche tempo tutta la sintomatologia già descritta subì un notevole aggravamento, ma questa volta si presentarono dolori localizzati all'articolazione della spalla destra e più leggeri al collo dei piedi. In quel tempo la pressione segnò un massimo di 190, l'azotemia era di 0,56 ‰, la glicemia di 1,10 ‰; l'es. emocromocitometrico ed istologico del sangue diede reperto normale; l'Ecg. diede tachicardia sinusale con segni di alterazioni miocardiche. La p. lamentava profonda astenia, insonnia, stato di agitazione nervosa, tosse con scarso espettorato al mattino, anoressia, tremori, sudori. Un terzo es. radiografico diede: fibrosi sottoapicale sin. e ispessimento pleurico biapicale. Intanto la tachicardia raggiungeva i 140-150 battiti al m', si accentuavano il dimagramento, i sudori, i tremori, ricompariva la febbricola, e contemporaneamente si accentuavano e spiccavano sulla restante sintomatologia i dolori a carico dell'articolazione scapolo-omerale destra, i cui movimenti, in maggior grado quelli dall'avanti all'indietro, in minor grado quelli di abduzione e di rotazione del braccio, diventavano vivamente dolorosi e limitati. Nel marzo 1940 la p. presentava condizioni generali e di nutrizione fortemente scadute, dimagramento notevole, stato di agitazione nervosa, astenia, anoressia, insonnia, sudorazione abbondante, tremori. L'articolazione scapolo-omerale destra che non aveva mai presentato segni di infiammazione, mostrava una spiccata atrofia della muscolatura e dolore vivissimo anche spontaneo, che si esacerbava ad ogni movimento del braccio ed alla palpazione dei tessuti periarticolari e della interlinea articolare. I movimenti del braccio apparivano fortemente limitati, specialmente quelli all'indietro, e poi, in ordine di intensità di compromissione, quelli di abduzione e di rotazione del braccio. Nessuna particolare alterazione è stata notata alle altre articolazioni; la tiroide era di forma e di volume normali; assenti erano i segni oculari basedoviani. Il polso batteva con frequenza di 130-140 pulsazioni al m', il M. B. era di + 47,3 %, la radiografia della spalla destra mise in evidenza aree di trasparenza di varia dimensione, più evidenti in corrispondenza del trochite e della metà superiore del bordo glenoideo della scapola, interessanti i capi articolari dell'omero e della scapola, che apparivano di aspetto maculato, e denuncianti uno stato di decalcificazione ossea; nessuna alterazione riferibile a processi di artrite o di periartrite. Istituita una terapia antitiroidea, la p. ne ritrasse scarso giovamento; un ciclo di irradiazioni di recente eseguite sulla tiroide ha migliorato di poco le condizioni generali mentre la condizione articolare è rimasta presso a poco stazionaria. La compromissione dolorosa articolare scapolo-omerale si è estesa all'articolazione della spalla sin. dove attualmente è prevalentemente localizzata.

Caso XVI. — (Segnalatomi dal dott. G. Alessandrini). Riguarda un uomo di 64 a. (M. A.), agente di cambio e cultore dilettante di pittura. Nessuna nota patologica è reperibile nella sua anamnesi familiare (salvo una sorella che è stata affetta da diabete), dei collaterali e fisiologica. Il p. ha sempre goduto ottima salute, ha sofferto di qualche angina tonsillare; è stato sempre piuttosto pingue e di carattere tranquillo, soffre cronicamente di stitichezza, ha sofferto di varie recidive di acne rosacea al viso. Nell'estate del 1938 il p. ha cominciato a notare dimagramento progressivo, diminuzione di peso (dall'agosto al dicembre 1938 aveva perduto circa 10 Kg. di peso), tachicardia, stato di agitazione nervosa e tremore, tanto da non poter più attendere alla sua prediletta occupazione di pittore dilettante. Il p. riferisce di non aver notato nel periodo precedente o durante la malattia alcuna modificazione di volume della tiroide che per altro era sempre stata un po' grossa, nè ha notato esoftalmo; non ha mai avuto febbre, nè diarrea, nè sudorazione particolarmente abbondante. Poco dopo l'insorgere della descritta sintomatologia il p. ha cominciato ad avvertire dolori, dapprima leggeri, ma subito dopo vivissimi, all'articolazione scapolo-omerale destra, che hanno rapidamente limitato i movimenti del braccio destro, specie quelli all'indietro, di abduzione e di rotazione. Ogni tentativo di movimento attivo o passivo del braccio produceva vivissimo dolore. Fu constatata in quel tempo anche una glicosuria del 10 ‰, con una glicemia di 1,60 ‰, che una cura insulinica non riuscì a migliorare. Nel dicembre 1938 le condizioni del p. erano notevolmente peggiorate, e poichè la sintomatologia dolorosa articolare recava la maggiore molestia al p., fu eseguita una radiografia della spalla destra che diede risultato negativo. Nel gennaio 1939 il M. B. risultò di + 26 %. Fu allora istituita una terapia antitiroidea (Antitiroidina Moebius) associata a sedativi, con la quale le condizioni generali rapidamente migliorarono. Il M. B. esaminato di nuovo nel maggio e nell'ottobre 1939 fu rispettivamente di + 19,1 % e + 14,5 %. Anche la sintomatologia articolare scapolo-omerale destra, che nell'ultimo periodo di malattia era il sintomo morboso più evidente e più fastidioso per il p., subì un discreto miglioramento, ed insieme con la miglioria generale il dolore si attenuò talmente da permettere al p. il ricupero quasi totale dei movimenti del braccio ed il ritorno alle sue abituali occupazioni.

II. — Dati bibliografici.

Dall'esame dei protocolli clinici riportati è possibile constatare che i 16 pp., chiaramente affetti dalla m. di Flajani-Basedow, presentavano tutti inoltre una speciale sindrome dolorosa articolare, localizzata più frequentemente ad una, più di rado ad ambedue le articolazioni scapolo-omerali, intervenuta generalmente con l'iniziarsi, o, dopo l'inizio, durante il decorso dell'ipertiroidismo.

Molto ricca è la letteratura sui rapporti tra reum. art. acuto e cronico ed alterazioni di vari distretti endocrini dell'organismo, ma una grande divergenza di opinioni esiste sulla valutazione della rispettiva importanza dell'ovaio, dell'ipofisi, della tiroide, delle paratiroidi, delle surrenali nella produzione delle croniche alterazioni articolari. Una grande importanza è stata sempre attribuita alle di-

sfunzioni ovariche e tiroidee, non solo nei riguardi del reum. cron. anchilosante e deformante, ma anche nei riguardi di varie alterazioni dello scheletro, come l'osteoporosi, l'osteomalacia, l'osteite fibrosa, l'atrofia osteoclastica lacunare, ecc. Molti pp. che soffrono di forme di poliartrite cronica progressiva ad etiologia oscura, ribelli ad ogni trattamento, si fanno generalmente rientrare in quella categoria di artriti denominate « endocrine ». Mentre l'insufficienza ovarica e tiroidea sono sempre state ritenute importanti fattori nel determinismo di molte forme di artriti croniche a carattere degenerativo, nelle quali erano chiaramente dimostrabili anche i segni clinici dell'ipoovarismo e dell'ipotiroidismo, e nelle quali una adatta terapia ovarica o tiroidea ha spesso dato risultati favorevoli insperati, meno spesso sono state descritte forme di croniche alterazioni articolari che potessero essere messe in relazione con uno stato di ipertiroidismo.

a) *Dati anatomo-patologici.* Le alterazioni ossee della m. di Flajani-Basedow sono descritte nella vecchia letteratura soltanto come una abnorme grandezza del corpo dovuta alla precoce crescita ossea [Holmgren (1)], che è possibile riprodurre negli animali alimentati con tiroide [Bircher (2)]. Queste alterazioni sembrano con sicurezza attribuibili all'ipertireosi perchè l'ipotireosi e l'atireosi hanno per conseguenza il più forte arresto dell'accrescimento osseo. Lesioni osteomalaciche sono state descritte in casi di m. di Flajani-Basedow perdurante da molti anni e peggioratasi nel tempo [Bernhardt (3)]. Askanazy e Rutishauer (4), allo scopo di chiarire il quesito della vecchia letteratura, sulla presenza cioè di osteomalacia, osteite fibrosa nella m. di Flajani-Basedow, hanno esaminato recentemente (1933), dal punto di vista istologico, le ossa di 7 casi affetti da tale malattia. In ogni caso hanno trovato alterazioni ossee consistenti in una progressiva atrofia ossea che in qualche caso era possibile vedere anche ad occhio nudo (nel femore di un caso); e specialmente nelle parti soggette a maggior lavoro hanno trovato un aumento della distruzione osteoclastica. In nessun caso erano stati osservati segni clinici nei riguardi del sistema osseo. Esperimenti eseguiti dai due suddetti AA. in animali trattati con iniezioni di tirosina, hanno dimostrato che l'ipertireosi è causa, oltre che della m. di Flajani-Basedow, anche delle aumentate distruzioni ossee. Revillod (5) ha segnalato la lunghezza e la fragilità delle ossa delle estremità di questi soggetti, e più tardi insieme con Koppen (5) ha fatto un ravvicinamento con quanto si osserva nell'osteomalacia. Dagli studi recenti sull'influenza della tiroide sulla calcificazione scheletrica risulta, secondo quanto hanno dimostrato soprattutto Aubet e Albright (5), che l'ingestione prolungata di estratti tiroidei provoca nell'uomo un aumento dell'escrezione del Ca urinario e delle materie fecali. Questa escrezione è più accentuata nei basedoviani e nei portatori di adenoma tossico. Se la somministrazione è prolungata si può assistere all'instaurarsi di una osteoporosi anche generalizzata, accompagnata eventualmente da fratture spontanee con dolori. In una comunicazione al Congresso dei Radiologi Francesi del 1936, e in una grande memoria pubblicata negli Arch. Internat. de Méd. Exper., vol. II, 1936, Coryn (6) ha specialmente insistito sulle alterazioni scheletriche dei Basedoviani (decalcificazione ossea, osteoporosi, fratture spontanee). Gottlieb e Schachter-Nancy (7) hanno descritto un caso di m. di Flajani-Basedow con osteoporosi radiologicamente accertata e fratture multiple prodottesi anche per leggeri traumi. Martos (8) nelle ossa di conigli, cavie e gatti iniettati per lungo tempo con tiroxina, ha trovato le note anatomo-patologiche di un'atrofia osteoclastica lacunare; e nelle ossa di 12 individui morti di m. di Flajani-Basedow ha sempre trovato lesioni da riassorbimento lacunare, come in quelli descritti da Hunter (9), e da Askanazy e Rutishauer (4). Molto interessante è il lavoro di Verga (10) sui rapporti tra r. a. a. e tiroide nel quale l'A. ha potuto dimostrare gravi alterazioni anatomo-patologiche della tiroide in casi di endocardite reumatica.

b) *Dati dell'osservazione clinica.* Molti AA. hanno denunciato l'importanza della tiroide nella cosiddetta « artrite endocrina ». In vari trattati di medicina (Teissier e Roque per es.) si parla di un vero e proprio « reumatismo tiroideo », clinicamente ben distinto dalle altre forme di alterazioni reumatiche. Jones (11) descriveva nel 1903, insieme a 14 casi di pp. con m. di Flajani-Basedow completa, 6 casi di pp. affetti dal cosiddetto tipo di « ipertiroidismo larvale o incipiente » contemporaneamente affetti da artrite reumatoide (artrite di tipo atrofico). L'affinità occasionale di queste due condizioni patologiche era già stata notata da Spender (12) nel 1889, mentre numerosi altri AA., sia contemporaneamente che precedentemente, avevano potuto constatare una coincidenza di queste due forme morbose, più frequentemente di quanto si potesse ritenere, potendosi in esse vedere una oscura correlazione patologica per il fatto

che alle due affezioni erano comuni alcuni sintomi come le pigmentazioni, gli edemi fugaci, i fenomeni vasomotori, i disturbi digestivi e genito-urinari, le turbe nervose e il dimagramento. Nel 1904 Macalister (13) di Liverpool descriveva 3 casi di artrite reumatoide progressiva nei quali la somministrazione di estratto tiroideo era riuscita di grande vantaggio terapeutico. Robinson (14) nel 1906 descriveva il caso di una ragazza di 18 anni, ammalata da 3 mesi di m. di Flajani-Basedow, la quale presentò un reumatismo che rapidamente cedette alla terapia salicilica, con la quale anche i sintomi della disfunzione tiroidea migliorarono. In seguito a questa constatazione il suddetto A. ha studiato durante 17 anni nel *Guys Hospital* i rapporti tra queste due malattie nei casi di m. di Flajani-Basedow ed ha trovato nel 18,9 % di questi casi r. a. a. nell'anamnesi, nel 9,45 % r. a. a. nella famiglia, e nei rimanenti nessuna manifestazione reumatica. Nel 1909 Jones (11), riassumendo le esperienze degli altri AA., citava casi di gozzo esoftalmico ai quali era associata una poliartrite che passava a guarigione con una adatta cura di estratti tiroidei. Contemporaneamente Weil e Mouriquand (15), riferendo sul reumatismo prolungato dei gozzuti, potevano concludere dall'esame di numerosi casi clinici, che i disturbi della funzione tiroidea rendono l'organismo meno resistente contro l'infezione reumatica e ne ritardano la guarigione; e raccomandavano nei casi a lungo decorso, non influenzabili con la terapia salicilica, un tentativo terapeutico con jodotirina. Nel 1909 Spriggs (16) presentava alla Reale Accademia di Medicina un caso di gozzo esoftalmico con artrite reumatoide. Sia nel maggior numero dei casi di Jones, che nel caso di Spriggs le due condizioni morbose erano insorte contemporaneamente. Erano queste le prime constatazioni cliniche che confermavano l'opinione originale di Garrod il quale sosteneva che il sopraggiungere di queste due condizioni morbose non poteva sempre considerarsi una pura coincidenza. Nel Congresso Internazionale di Medicina di Londra del 1913 Menard (17) ha dimostrato due casi nei quali era possibile dimostrare una interdipendenza tra reumatismo cronico e tiroide. In un caso esistevano alterazioni articolari comparse in modo parallelo ed inversamente con la funzione della tiroide; nell'altro caso, con reumatismo cronico, si era dimostrata all'autopsia una completa distruzione tiroidea. La coesistenza di gozzo e di artrite nei gozzuti dell'Hymalaia aveva suggerito a Mc Garrison (18), nel 1913, una analogia di origine delle due affezioni. A tal riguardo è interessante il rapporto di Bauer (19) nel quale egli dava rilievo alla grande frequenza di disturbi articolari nel Tirolo, circostanza che poteva essere messa, secondo l'A., in relazione con la presenza del gozzo endemico in detta regione. In seguito ai risultati ottenuti col trattamento degli artritici mediante i preparati tiroidei, Levi e Rotschild (20) ritengono che la tiroide debba essere implicata nei disturbi articolari endocrini. Anche Barker (21) ha ottenuto nelle artriti croniche brillanti risultati con l'uso di estratti tiroidei. Jacoud (19), che è stato tra i primi a descrivere queste caratteristiche alterazioni articolari, concludeva che l'artrite era connessa col gozzo endemico per il fatto che persone che soffrivano di disturbi articolari mostravano più o meno un ingrandimento della tiroide. Thomson e Gordon (22) concludevano che è ancora dubbio ammettere che la tiroide abbia una influenza diretta a determinare la tendenza alle artriti e alle fibrositi, potendo la sua azione esplicarsi indirettamente attraverso la notevole compromissione della nutrizione, della vitalità e dello stato generale dei pp. Numerossisimi studi sono stati fatti sulla valutazione del metabolismo basale (M.B.) nelle croniche artriti deformanti o progressive, i cui risultati non sono stati concordanti. Ricordo le numerose esperienze di Swaim (23) le quali hanno messo in evidenza un abbassamento del M.B. nei casi di cronica artrite. Eason (24) ritiene che l'artrite reumatica tipica e atipica è frequentemente concomitante col gozzo esoftalmico. Il sistema endocrino sembra avere un significato per il formarsi di alterazioni articolari, specialmente dell'anca [Muller (25)], poichè i disturbi endocrini producono in certo modo nelle articolazioni una disposizione verso i traumi ed i processi infettivi. Molto interessanti dal punto di vista clinico e anatomo-patologico sono i lavori di Aresu (26) il quale ha descritto 5 casi di ipertiroidismo a carattere basedoviano, tutti presentanti sintomatologie ossee e articolari che andavano dalla semplice osteoartralgia all'idrope intermittente delle articolazioni, che l'A. ha interpretato come turbe di circolo e che sono state favorevolmente influenzate dalla medicazione antitiroidea.

Duncan (27), della Clinica di Cleveland, ha riferito nel 1932 uno studio su 292 pp. affetti da ipertiroidismo e presentanti al tempo stesso alterazioni articolari. In 85 di questi pp. (e cioè nel 29 % dei casi) egli ha creduto di trovare una interdipendenza etiologica tra queste due malattie. Si trattava di persone

con ipertiroidismo, nel corso del quale si era sviluppata la sindrome articolare. Nella maggior parte dei casi il dolore era localizzato ad una o ad ambedue le articolazioni della spalla e con grande prevalenza, dopo un certo tempo, tendeva ad irradiarsi verso le mani, specialmente dalla parte verso la quale la tiroide era ingrossata. Generalmente c'era una atrofia muscolare di alto grado. I movimenti di rotazione e di abduzione erano grandemente disturbati. Le mani e le articolazioni interfalangee presentavano un tipico addensamento periarticolare con limitazione del movimento, e la pelle sovrastante in molti casi aveva un aspetto atrofico, lucido. In singoli casi le alterazioni descritte erano anche in altre articolazioni (ginocchio, colonna vetrebrale, ecc.). Il grado delle alterazioni sembrava indipendente dalla gravità dell'ipertiroidismo. Le comuni forme di terapia antitiroidea, antireumatica e fisica erano sempre state senza effetto, come anche la cura jodica, la legatura dell'arteria tiroidea, la lobectomia. Soltanto l'asportazione subtotale della tiroide ebbe per conseguenza una completa remissione del quadro morboso, mentre la rimozione del fastidiosissimo dolore veniva effettuata immediatamente dopo l'atto operativo, già nello spazio di 48-72 ore dopo l'operazione. Senza questa terapia la malattia era progressiva e conduceva alla poliartrite cronica con contrattura; nei casi precocemente operati si aveva la completa *restitutio ad integrum* mentre nei casi avanzati soltanto un notevole miglioramento. Deusch (28) ha descritto il caso di una donna sofferente di gozzo esoftalmico fin dal 14° anno di età, che aveva rifiutato l'operazione col risultato che le sue condizioni articolari, proporzionalmente con lo stato tireotossico, si erano andate notevolmente aggravando; erano aumentate le deformità fino ad un quadro vero e proprio di poliartrite involutiva di tutte le giunture delle estremità, specie di quelle delle mani e dei piedi, con una evidente atrofia muscolare. Thiroloix (29) ha citato casi indubbiamente analoghi nei quali si osservava un processo poliartritico progressivo. Sette casi simili sono stati riferiti da Fink (19), ed ulteriori osservazioni sul cosiddetto reumatismo endocrino connesso con ipertiroidismo sono state fatte da Levi e Rotschild (20) e da Poncet e Nathan (21). Weljaminoff (21) ha descritto una guarigione rapida ottenuta in un caso di artrite cronica tireotossica mediante la tiroidectomia. Anche Curschmann (30) ha portato un notevole contributo allo studio della coincidenza del gozzo esoftalmico e della cronica artrite. Dickson e Crosby (31) su 200 casi di periartrite dell'articolazione scapolo-omerale hanno trovato 18 volte un ipertiroidismo. Questi casi hanno generalmente male reagito al comune trattamento causale, ma dopo la tiroidectomia la sintomatologia scompaive in pochi giorni. Viersma (32), della Clinica Medica di Amsterdam, nel 1934 ha riferito un caso del tutto analogo a quelli descritti da Duncan (27), il quale presentava una chiara m. di Flajani-Basedow ed un'artropatia scapolo-omerale bilaterale, senza nessuna nota di infiammazione, ma con notevole limitazione dei movimenti, vivissimi dolori, atrofia muscolare di alto grado, ad andamento rapidamente progressivo, che non si giovò di nessun provvedimento terapeutico antitiroideo e antireumatico. Il p. in breve tempo aveva raggiunto la fissità totale delle due articolazioni scapolo-omerali. Anche le articolazioni vertebrali però risultavano compromesse. Soltanto la strumectomia subtotale potè migliorare immediatamente la condizione e la dolenzia articolare, fino a condurre il p. in stato di notevole miglioramento ed in grado di riprendere le normali occupazioni.

III. — Descrizione della sindrome dolorosa articolare scapolo-omerale.

Ho cercato di poter dedurre dallo studio dei miei 16 casi, tutti presentanti la sintomatologia clinica della m. di Flajani-Basedow e della sindrome dolorosa articolare scapolo-omerale, oltre che dallo studio di tutti i numerosi casi di m. di Flajani-Basedow da me osservati, considerazioni di indole generale, nei riguardi della configurazione clinica della singolare sindrome dolorosa articolare.

Frequenza. Nella mia statistica praghese di 526 casi di m. Flajani-Basedow ho potuto osservare la speciale sindrome 13 volte, con una frequenza perciò del 2,47 %. I tre casi da me osservati a Roma costituiscono osservazioni isolate. Duncan (27) su 292 casi di pp. affetti contemporaneamente da ipertiroidismo e da alterazioni articolari, ha trovato 85 casi (e cioè il 29 %) in cui era possibile stabilire una interdipendenza etiologica tra le due affezioni; però i suoi casi presentavano multiple e più diffuse compromissioni articolari. Dickson e Crosby (31) su 200 casi di periartrite scapolo-omerale, in 18 casi (e cioè nel 9 %) hanno trovato un ipertiroidismo. Il caso di Viersma (32) è stato descritto come osservazione isolata e non facente parte di una statistica.

Sesso ed età. Tale alterazione articolare si è presentata, secondo la mia statistica, con mag-

giore frequenza nelle donne (13 casi), che non negli uomini (3 casi), colpendo le prime generalmente nell'età compresa tra 40 e 58 a. (4 casi nella giovane età rispettivamente di 22, 26, 29 e 30 a.), e i secondi nell'età di 40, 56, 62 a. (v. Tabella VI).

I due unici casi riferiti dettagliatamente da Duncan (27) riguardano un uomo di 51 a. e una donna di 50 a.; il caso di Viersma (32) riguarda un uomo di 52 a.

Ereditarietà e familiarità. Nessun carattere ereditario importante nei riguardi di eventuali diatesi neuroartritica o disendocrinopatica, è stato possibile mettere in evidenza nei miei casi. È da notare che i casi IV, VII e XIV avevano rispettivamente una sorella, due sorelle, un fratello contemporaneamente affetti dalla m. Flajani-Basedow ed il caso XIII un fratello che era stato precedentemente affetto dalla stessa malattia. Nessuno di questi familiari però aveva presentato le note della speciale sindrome dolorosa scapolo-omerale od altre alterazioni articolari.

Fattore regionale. Viersma (32) ha per primo richiamato l'attenzione sull'importanza del fattore regionale avendo constatato che i casi di Duncan (27) erano stati osservati in Cleveland, là dove anche Dickson e Crosby (31) avevano fatto le loro osservazioni. I casi da me raccolti risultavano di provenienza varia (urbana, rurale), indifferentemente dalle regioni di Boemia, Moravia e Slovacchia; e l'indagine fatta allo scopo di mettere in evidenza un'eventuale fattore regionale non mi ha permesso valutazioni specifiche al riguardo. Non mi consta che casi analoghi o simili siano stati fino ad ora descritti in Italia, almeno per quanto ho potuto trovare nella letteratura.

Localizzazione articolare. L'articolazione scapolo-omerale di destra è apparsa colpita con predilezione (6 casi di manifestazioni esclusivamente a destra; 4 casi di compromissione bilaterale ma prevalente a destra; 4 casi con manifestazioni esclusivamente a sinistra; 2 casi con manifestazioni bilaterali).

È da notare che in tutti questi pp. il rimanente sistema scheletrico è apparso sempre totalmente indenne da qualsiasi alterazione patologica.

In molti altri casi invece, tra i 526 affetti da ipertiroidismo osservati a Praga, è stato possibile notare una sintomatalogia dolorosa articolare, nervosa o muscolare (artralgie, nevralgie del plesso brachiale o dello sciatico, mialgie, ecc.), ed in altri sono state anche osservate mono o poliartriti. Tutti questi dati sono stati riassunti nella seguente Tabella I.

TABELLA I.

N. dei casi di m. di Flajani-Basedow osservati	5_6	
N. dei casi con sindromi dolorose articolari scapolo-omerali . .	13	2,47 %
N. dei casi con semplici atralgie scapolo-omerali	24	4,56 %
N. dei casi con nevralgie del plesso brachiale	8	1,52 %
N. dei casi con nevralgie dello sciatico	1	0,19 %
N. dei casi con nevralgie, mialgie varie	355	6,65 %
N. dei casi con poliartrite cronica, anchilosante o deformante, interessanti anche una o tutte e due le articolazioni scapolo-omerali	15	2,85 %
N. dei casi con monoartriti di altre articolazioni (ginocchio, anca)	3	0,57 %

Rapporti con l'ingrossamento tiroideo. Una certa corrispondenza è sembrata esistere tra la estrinsecazione topografica dell'ingrossamento tiroideo e l'articolazione colpita; per es.: sindrome dolorosa a destra quando la tiroide era elettivamente ingrossata a destra e viceversa (v. Tabella II).

TABELLA II.

Casi	Struma	Sindrome articolare
Caso I	diffuso	destra
Caso II.	diffuso	sinistra
Caso III.	a sinistra	sinistra
Caso IV.	a destra	bilaterale più a destra
Caso V.	a destra	bilaterale più a destra
Caso VI.	diffuso	sinistra
Caso VII.	a destra	destra
Caso VIII.	a destra	sinistra
Caso IX.	diffuso	bilaterale
Caso X.	a destra	destra
Caso XI.	diffuso	bilaterale
Caso XII.	a destra	destra
Caso XIII.	diffuso	bilaterale più a destra
Caso XIV.	a destra	destra
Caso XV.	diffuso	bilaterale più a destra
Caso XVI.	—	destra

Questo dato, rappresentato nella Tabella II deve essere preso in considerazione alla stregua della cognizione ormai nota che prevalentemente a destra, relativamente all'altro lato, si estrinsecano gli ingrossamenti tiroidei in ragione dei particolari rapporti anatomici del-

la tiroide che, aumentando di volume, subisce un movimento di rotazione verso destra (aumento apparente del lobo destro) come anche risulta dalla mia casistica totale (vedi Tabella III).

TABELLA III.

N. dei casi di m. di Flajani-Basedow osservati	526	
N. dei casi con gozzo a destra .	161	30,61 %
N. dei casi con gozzo a sinistra .	21	3,99 %
N. dei casi con gozzo diffuso bilateralmente	344	65,40 %

Rapporti con la m. di Flajani-Basedow. La speciale sindrome dolorosa scapolo-omerale si è manifestata o contemporaneamente con l'acuto insorgere dell'ipertiroidismo, o successivamente in corrispondenza di una grave recidiva di esso. In nessun caso la sindrome ha preceduto l'insorgere della malattia tiroidea (v. Tabella VI). È stato possibile constatare in più casi miglioramento, peggioramento o stazionarietà della sindrome dolorosa in corrispondenza di analoghe variazioni di decorso dell'ipertiroidismo.

Rapporti con infezioni « focali » e r. a. a. Quasi tutti i casi riferiti (eccettuato i soli casi IV e XV), affetti dalla caratteristica sindrome dolorosa scapolo-omerale, presentavano nella anamnesi, o nel periodo precedente l'iniziarsi contemporaneo della m. di Flajani-Basedow e della sindrome articolare, o nel periodo immediatamente precedente l'insorgere della recidiva basedoviana con la quale spesso si manifestava la sindrome dolorosa, infezioni del tipo cosidetto « focale » di varia sede, che ho riassunto nella seguente Tabella IV.

TABELLA IV.

Casi	Infezioni di tipo «focale» precedenti l'ipertiroidismo e la sindrome dolorosa scapolo-omerale	Infezioni di tipo «focale» precedenti la sindrome dolorosa dopo l' insorgenza dell'ipertiroidismo
Caso I	Tonsilliti febbrili gravi a ripetizione. Otite media pur. D.	—
Caso II.	Appendicite	Annessite e cistite
Caso III.	Angine tonsillari Cistite	Influenza e angina tonsill.
Caso IV.	—	—
Caso V.	Tonsilliti a ripetizione	—
Caso VI.	Gengivite espulsiva	—
Caso VII.	Tonsilliti a ripetizione	—
Caso VIII.	Colecistite	—
Caso IX.	Tonsilliti a ripetizione	—
Caso X.	Tonsilliti. Otite media pur. D.	—
Caso XI.	Tonsilliti ogni anno	—
Caso XII.	Tonsilliti	—
Caso XIII.	Endometrite. Piorrea alveolare	Influenza. Otite med. pur. D.
Caso XIV.	Piorrea alveolare	—
Caso XV.	—	—
Caso XVI.	Angine tonsillari	—

Appare importante questa constatazione considerando le correlazioni bucco-faringo-tiroidee nei riguardi della patogenesi delle tiroiditi acute e croniche che da molti AA. sono tenute in gran conto per l'instaurarsi delle flogosi e delle disfunzioni tiroidee. Un altro anello da aggiungere alla catena di queste considerazioni è rappresentato dalla grande importanza ormai generalmente riconosciuta alle cosiddette « infezioni focali » nei riguardi del r. a. a. Ecco perchè a tal riguardo mi sono sembrati importanti i dati riportati nella seguente Tabella V e desunti da tutti i casi di m. di Flajani-Basedow osservati.

TABELLA V.

N. dei casi di m. di Flajani-Basedow osservati	526	
N. dei casi con infezioni « focali » (tonsilliti, faringiti, otiti, mastoiditi, sinusiti, salpingo-ovariti, endometriti, colecistiti, stomatiti, gengiviti, ecc.) . . .	2[illegible]5	48,47 %
N. dei casi con r.a.a. nell'anamnesi	51	9,09 %
N. dei casi con r. a. a. durante l'ipertiroidismo	6	1,14 %

Circa il 50 % dei casi osservati aveva sofferto o soffriva di cosiddette « infezioni focali »; circa l'11 % annoverava nell'anamnesi o durante il decorso della m. di Flajani-Basedow il r.a.a.

Sintomatologia clinica della sindrome dolorosa scapolo-omerale. Come si può constatare dai protocolli clinici dei 16 casi descritti, la sindrome dolorosa si presenta sempre con caratteri costanti ed una sintomatologia caratteristica.

Già si è detto sulla sua esclusiva localizzazione all'articolazione scapolo-omerale con predilezione per quella di destra.

Il p., affetto da un tempo più o meno lungo dai chiari sintomi della m. di Flajani-Basedow, o affetto da una grave recidiva della sintomatologia basedoviana (v. Tabella VI), comincia ad avvertire in un primo tempo dolori non molto intensi, localizzati ad una o ad ambedue le articolazioni scapolo-omerali, che col progredire della sintomatologia dell'ipertiroidismo si accentuano, arrecando viva molestia. Il p. in breve tempo si accorge di una notevole limitazione dei movimenti della spalla colpita; l'abduzione e la rotazione sono i primi movimenti danneggiati, mentre i movimenti in avanti e all'indietro sono ancora relativamente permessi; in prosieguo di tempo però sono questi ultimi i movimenti più limitati e dolorosi. È il dolore vivissimo che limita i

TABELLA VI.

Casi	Inizio ipertiroidismo	Recidive ipertiroidismo	Insorgenza sindrome scapolo-omerale	Periodo tra inizio ipertiroidismo e sindrome dolorosa	Interventi operativi	Osservazioni
Caso I	40 anni	—	40 anni	—	—	Inizio contemporaneo
Caso II.	20 anni	26 anni	26 anni	6 anni	—	Insorgenza dopo 6 anni con la 1ª recidiva
Caso III.	33 anni	57 anni	57 anni	14 anni	Emistrumectomia a 37 anni	Insorgenza dopo emistrumectomia con la 1ª recidiva.
Caso IV	16 anni	26-43-46 anni	46 anni	30 anni	Strumect. subtot. a 43 anni	Insorgenza dopo strumectomia subtot. con la 3ª recidiva
Caso V.	55 anni	—	56 anni	1 anno	—	Insorgenza dopo 1 anno
Caso VI.	46 anni	48 anni	48 anni	2 anni	—	Insorgenza dopo 2 anni con la 1ª recidiva
Caso VII.	18 anni	47 anni	47 anni	29 anni	—	Insorgenza dopo 29 anni con la 1ª recidiva
Caso VIII.	49 anni	58 anni	58 anni	9 anni		Insorgenza dopo 9 anni con la 1ª recidiva
Caso IX.	49 anni	49 anni (dopo 4 mesi)	49 anni	4 mesi	—	Insorgenza dopo 4 mesi con la 1ª recidiva
Caso X.	22 anni	—	22 anni (dopo 3 mesi)	3 mesi	—	Insorgenza dopo 3 mesi
Caso XI.	29 anni	—	29 anni (dopo3-4 mesi)	3-4 mesi	—	Insorgenza dopo 3-4 mesi
Caso XII	30 anni	—	30 anni (dopo2-3 mesi)	2-3 mesi	—	Insorgenza dopo 2-3 mesi
Caso XIII.	51 anni	57 anni	57 anni	6 anni		Insorgenza dopo 6 anni con la 1ª recidiva
Caso XIV.	36 anni	41 anni	43 anni	7 anni	—	Insorgenza dopo 7 anni con la 1ª recidiva
Caso XV.	58 anni	59 anni	59 anni	1 anno	—	Insorgenza dopo 1 anno con la 1ª recidiva
Caso XVI.	62 anni	—	62 anni (dopo5-6 mesi)	5-6 mesi	—	Insorgenza dopo 5-6 mesi

movimenti e che, localizzato dapprima in corrispondenza dei tessuti molli periarticolari (la pressione è ivi sempre dolorosa), comincia talvolta ad irradiarsi lungo il braccio raggiungendo gradatamente l'avambraccio e poi anche la mano, mentre le articolazioni del gomito, del carpo e delle dita rimangono indenni. Si manifesta una graduale modesta atrofia (*ex non usu*?) dei muscoli della spalla colpita (deltoide, infraspinato, sopraspinato, bicipite, tricipite) spesso visibile anche ad occhio nudo, che soltanto raramente può raggiungere un notevole grado. Il p. conserva allora una posizione caratteristica, con la spalla portata in avanti, le braccia (o il braccio se il colpito è uno solo) addotte e ruotate in avanti e all'interno, l'avambraccio in semiflessione, la spalla colpita essendo vivamente sensibile ad ogni benchè minimo movimento e a tutte le manovre di palpazione, specie dei tessuti periarticolari. Col progredire del tempo e con l'accentuarsi della sintomatologia basedoviana, il disturbo si aggrava, potendosi anche raggiungere la più completa stabile contrattura, capace di impedire ogni più piccolo movimento. Tutta questa sintomatologia sembra spesso seguire le vicende della contemporanea sintomatologia basedoviana, subendo con essa miglioramenti, arresti, peggioramenti. Il disturbo non mostra tendenza spontanea a guarigione, nè, una volta localizzatosi ad una o ad ambedue le articolazioni scapolo-omerali, ad estendersi ad altre unità articolari, ma evolve con carattere di progressivo aggravamento, verso lo stato di più o meno completa impotenza funzionale articolare e la contrattura. L'articolazione colpita non è mai apparsa tumida o calda, nè ha mai presentato i segni della flogosi acuta; nè sono stati osservati elevamenti termici (salvo qualche caso di febbricola di probabile origine tiroidea), o curve termiche tali da poter essere messe in relazione diretta con la manifestazione articolare. La muscolatura dell'articolazione colpita, a parte il grado più o meno accentuato di ipotrofia muscolare del quale si è già detto, non ha mai lasciato rilevare alterazioni muscolari riferibili a pregresse flogosi di tipo miositico: così anche gli altri elementi periarticolari (tendini, legamenti, borse mucose, ecc.) non hanno mai dato luogo a rilievi patologici.

Diagnosi. Il dato clinico più importante e che appare decisivo per la diagnosi, a parte la constatazione clinica dell'ipertiroidismo e della localizzazione articolare scapolo-omerale, è il dolore vivissimo che è la caratteristica più evidente della sindrome, che può essere presente anche in stato di riposo, ma che è risvegliato in maniera veramente impressionante da ogni minimo movimento attivo e passivo dell'articolazione colpita. La limitazione del movimento articolare e precisamente, in ordine di frequenza e di intensità di compromissione, dei movimenti in avanti e all'indietro, di rotazione e di abduzione del braccio; l'atrofia muscolare (che potrebbe anche essere riferita al non uso articolare); e la contrattura muscolare che è propria delle forme più gravi e più evolute, costituiscono gli altri caratteri clinici da tenere presenti nella diagnosi. Un importante quesito riguardante la sindrome descritta è questo: si tratta di una vera e propria artrite scapolo-omerale, oppure di una periartrite, oppure di una grande sindrome artralgica scapolo-omerale? La necessità di diagnosticare con sicurezza l'artrite scapolo-omerale dalla periartrite è molto importante non solo ai fini della conoscenza della speciale alterazione, quanto principalmente per il trattamento terapeutico [Zimmern (33)]. Molti AA., discutendo delle « artropatie endocrine », accanto a diverse denominazioni (artrite ovaropriva di Menge, artrite genuina o ulcerosa di Munk), adoperano il termine di « periartrite destruente » di Umber. Le scarse osservazioni cliniche riferite fino ad oggi dai vari AA. mancano ancora di una sicura base anatomo-patologica, ed è solo sulla scorta della sintomatologia clinica che può istituirsi la diagnosi. L'assenza in ogni caso dei segni articolari (tumefazione, calore, rossore, versamento endoarticolare, ecc.), e generali (febbre, ecc.) dell'infiammazione, il criterio negativo *ex adiuvantibus* della terapia salicilica, possono far escludere la possibilità, del resto ritenuta del tutto eccezionale [Ceconi (34)], di una forma monoarticolare della poliartrite ac. reum. casualmente coincidente con l'ipertiroidismo; analogamente la mancanza di un momento etiologico pregresso può, insieme coi criteri già ricordati, far escludere la possibilità di una artrite acuta secondaria. Così si devono anche escludere le artriti croniche primarie anchilosanti e deformanti che, a parte la rarità con cui colpiscono una sola articolazione, hanno una configurazione clinica per l'inizio, la localizzazione, la sintomatologia, l'evoluzione caratteristica, e note radiologiche differenziali che non consentono errori diagnostici [Ceconi (34)]. Contro l'ipotesi di una periartrite, in favore della quale parlerebbero il dolore intenso, l'irradiazione dolorosa lungo il braccio, la rigidità articolare, molto spesso riscontrati nei casi descritti, sta l'assenza di compromissione dei tendini

e delle loro guaine (tendovaginiti), della capsula articolare, dei legamenti, delle fascie e delle borse mucose. La periartrite scapolo-omerale (malattia di Duplay) ha per fondamento anatomo-clinico un processo più o meno esteso di borsite (sottoacromiale, sottoscapolare, sottocoracoidea (poliborsite) e una capsulite dell'articolazione della spalla, oltre i dolori, l'irradiazione dolorosa lungo l'arto e la rigidità articolare; ed inoltre presenta un quadro radiologico caratterizzato da ombre flocconose periarticolari, dovute a calcificazione delle varie borse mucose (borsite calcarea) e dei tessuti pe riarticolari [Stiede (35)]. Si debbono inoltre escludere da tale diagnosi tutti quei casi in cui la compromissione articolare scapolo-omerale fa parte del quadro di una cronica poliartrite deformante o anchilosante (che si osservano talvolta in casi di m. di Flajani-Basedow), compromettente anche altre articolazioni, comprese spesso quelle della colonna vertebrale. Nella diagnosi si dovranno tenere in gran conto tutte le artralgie scapolo-omerali manifestantisi nel corso della m. di Flajani-Basedow che possono evolvere, col progredire dell'ipertiroidismo, nella sindrome dolorosa scapolo-omerale descritta.

Il fatto dimostrato da Duncan e confermato da Viersma in un caso analogo, e cioè la cessazione dei fastidiosissimi dolori quasi immediatamente dopo l'intervento operativo di strumectomia subtotale, dimostrano *ex adiuvantibus* l'assenza in questi casi di lesioni anatomopatologiche articolari o pertiarticolari che non avrebbero potuto essere così rapidamente rimosse.

Si tratta insomma in questi casi di una sindrome clinica particolarmente dolorosa, a localizzazione scapolo-omerale, non infiammatoria, con tutta probabilità di natura tireotossica, differenziabile dalle forme artritiche acute e croniche primarie e secondarie, e dalle forme periartritiche, avente una sua propria configurazione clinica, di decorso e prognostica.

I dati radiologici. L'indagine radiologica, eseguita allo scopo di dimostrare eventuali lesioni osteoarticolari o periarticolari ha dato costantemente risultato negativo. Nei casi XII e XIII è risultata una leggera porosi dei capi articolari e degli omeri; nel caso XV decalcificazione dei capi ossei articolari; ma è noto, come ho precedentemente riferito, che l'osteoporosi, anche generalizzata, è un quadro osseo molto frequentemente osservato nella m. di Flajani-Basedow; e d'altra parte queste lesioni, come anche le decalcificazioni ossee lacunari (caso XV), sogliono intervenire facilmente negli stati di immobilità articolare prolungata. In nessun caso è stato possibile mettere in evidenza quelle alterazioni radiologiche periarticolari, specialmente della capsula, che sono indicate come sintomatiche della periartrite endocrina (ingrossamento dei tessuti periarticolari, della capsula; ombra della capsula più molle [Umber (36)], nè è stato mai possibile, anche nei casi più avanzati, riscontrare le note radiologiche dell'osteoartropatia secondaria con relativa iperplasia sinoviale, che dagli AA. viene indicata come caratteristica conseguenza meccanica della periartrite endocrina [Munk e Umber (37)]. D'altra parte è da molti AA. riconosciuta l'impossibilità di riconoscere mediante l' indagine radiologica le alterazioni proprie dell'artrite endocrina, in quanto che i quadri di questa affezione sono così vari da non potersi istituire una sicura diagnosi radiologica differenziale [Leeser e Simson (38)], e talvolta anche completamente negativi [Beyer (39)]. Anche i casi della statistica di Duncan (27), che fino ad oggi appare la più numerosa e la più accuratamente studiata, sebbene presentassero alterazioni macroscopiche periarticolari (rigonfiamenti periarticolari interfalangei, noduli di Eberden attorno alle ginocchia), ed il caso dettagliatamente riferito da Viersma (32), tutti accuratamente studiati anche dal punto di vista radiologico, non hanno fornito dati radiologici di sorta. È quindi ammissibile la possibilità di una sindrome morbosa speciale, differenziantesi dalle comuni similari affezioni articolari e periarticolari. Duncan stesso, sulla scorta delle sue osservazioni, ha riportato l'impressione di trovarsi di fronte ad « una manifestazione morbosa speciale in sicura connessione con l' ipertiroidismo ».

Valutazione dei fattori etiopatogenetici. Il fattore tireotossico può esplicare un'azione importante e direi quasi preponderante nei riguardi della descritta sindrome dolorosa articolare scapolo-omerale perchè la disfunzione tiroidea può, attraverso il sisetma nervoso vegetativo, causare alterazioni trofiche articolari e periarticolari. Weljaminoff (21) e Curschmann (30) nella loro discussione sulla coincidenza del gozzo esoftalmico e dell'artrite cronica, sono dell'opinione che in questa sindrome intervengano disturbi trofici delle giunture e delle ossa corrispondenti ai sintomi distrofici dei capelli, pelle, unghie e muscoli presenti nei casi osservati. Pemberton di Filadelfia, intervenendo nella discussione sui casi comunicati da Duncan (27), considera in primo piano la possibilità di una vasocostrizione ca-

pillare con esito in anossiemia ed anemia, e conseguente disturbo trofico periarticolare.

Ho già riferito sulla corrispondenza, spesse volte nei miei casi constatata, della insorgenza della sindrome dolorosa proprio da quella parte verso la quale maggiormente si esplicava l'ingrossamento tiroideo. Penso non si possano escludere turbe meccaniche circolatorie (venose, linfatiche) secondariamente riflettentisi sulle condizioni di funzionalità nervosa, che potrebbero determinare una perturbazione trofica ossea e muscolo-legamentosa periarticolare.

Sono del tutto recenti gli studi sul cosidetto « reumatismo vasomotore » da molti AA. invocato a spiegare manifestazioni morbose a sicura genesi endocrina. Il reumatismo vasomotore non presenta alterazioni vascolari infiammatorie; al contrario vi si osservano spesso un ritardo della circolazione e modificazioni morfologiche dei capillari [May, M.lle Jammet e Braillon (40)]. Anche il reumatismo senile, caratterizzato da una diminuzione del campo capillare e molto spesso da un rallentamento della circolazione, può essere considerato come una turba trofica di natura circolatoria. Il reumatismo vasomotore si compone di fattori vascolo-neervosi e simpatici tutti facilmente influenzabili da qualsiasi turba endocrina, specialmente ovarica e tiroidea [Neumann e Laude (41)].

Che turbe ovariche potessero, oltre l'ipertiroidismo, interferire nei casi femminili, non è possibile con tutta sicurezza escludere. La sindrome è stata osservata, sebbene meno frequentemente, anche in uomini (diversi casi di Duncan, il caso di Viersma, tre dei miei casi); ed inoltre la constatazione dell'insorgenza della sindrome dolorosa rispettivamente nell'età di 22, 26, 29, 30 anni in 4 donne in buone condizioni di funzionamento ovarico, mi ha dato una certa tranquillità per poter ammettere, almeno in quei 4 casi una sicura dipendenza tiroidea. Inoltre nei miei casi VIII, XIII e XV la sindrome dolorosa insorse rispettivamente ben 13, 15, 17 anni dopo la menopausa.

Il fattore infettivo deve essere inoltre preso in considerazione, e specialmente tutte quelle infezioni di cosiddetto « tipo focale », presenti nella quasi totalità dei casi da me riferiti (vedi Tabella IV). Sono tutt'altro che rare le reazioni e le flogosi tiroidee in corso di tonsilliti, faringiti, vegetazioni adenoidi, affezioni dentarie, granulomi periapicali, ecc., e anche in corso di reum. art. ac. Mi sembra strano che Duncan dichiari di non aver trovato nei suoi due casi più caratteristici traccia di infezione focale; nella discussione seguita alla sua comunicazione (27) Burbank di New York e Pemberton di Filadelfia sentirono il dovere di ricordare e prospettare l'importanza delle infezioni focali. Neanche Viersma (32) ne fa cenno nei riguardi del suo caso.

Decorso ed esiti. Il decorso di questa speciale alterazione morbosa, come è anche affermato da Duncan (27) in base alle sue numerose osservazioni, e da Viersma (32), è apparso sempre cronicamente progressivo, parallelamente al progredire dell'ipertiroidismo. L'esito è a lungo andare la contrattura, la quale, una volta stabilitasi, non è più rimovibile con nessun mezzo terapeutico. A fasi di arresto o di miglioramento della m. di Flajani-Basedow ho visto talvolta corrispondere chiaramente fasi di arresto o di miglioramento della sindrome dolorosa.

Terapia. Tutti i provvedimenti medici a disposizione per combattere l'ipertiroidismo (dieta opportuna, sedativi, sieri antitiroidei, dijodotirosina anche per via endovenosa, trattamento jodico, elettroterapia, roentgenterapia, terapia fisica, ecc.), ed anche interventi chirurgici (legatura dell'arteria tiroidea e lobectomia), come anche tutte le varie forme di terapia antireumatica, quando non sono capaci di indurre un miglioramento apprezzabile allo stato dell'ipertiroidismo, si sono dimostrate quasi sempre inefficaci nei riguardi della speciale sindrome dolorosa, anche perchè i casi che ne erano affetti si sono dimostrati particolarmente resistenti ad ogni terapia. Duncan (27) e Viersma (32), per l'esperienza di alcuni casi, consigliano senz'altro l'intervento di strumectomia subtotale, con il che si otterrebbe una rimozione quasi immediata dei violentissimi dolori ed una successiva rapida guarigione della sindrome. Io non ho potuto fare l'esperienza di tale provvedimento terapeutico perchè parecchi dei pp. descritti non erano ancora in condizioni tali da indicare senz'altro necessario l'intervento e restavano sotto periodica osservazione e sotto vari tentativi di cura (Marconiterapia, vitaminoterapia, ecc.) sull'esito dei quali non è ancora possibile riferire, dovendosi prolungare l'osservazione nel tempo; ed il caso XII, il più grave ed il più caratteristico, sebbene più volte consigliato all'operazione nonostante le poco soddisfacenti condizioni generali, ha sempre rifiutato l'intervento. D'altra parte debbo far osservare che la speciale sindrome dolorosa scapolo-omerale insorse in uno dei miei casi (caso III) dopo l'intervento di emistrumectomia, ed in un altro caso (caso IV) persino dopo l'inter-

vento di strumectomia subtotale, e che nel caso XVI il miglioramento dell'ipertiroidismo ottenuto con siero antitiroideo portò ad una chiara contemporanea remissione della sintomatologia dolorosa scapolo-omerale.

IV. — Conclusioni.

1) Mi è sembrato importante riferire, dalla statistica totale dei casi di m. di Flajani-Basedow studiati (più di 500), i dati più interessanti che sono stati riassunti nelle Tabelle I-VI; e la descrizione di 16 casi osservati e seguiti per un certo periodo di tempo, tutti presentanti una caratteristica sindrome dolorosa articolare scapolo-omerale di probabile natura tireotossica.

2) Attraverso l'esame dei casi studiati mi sono potuto fare il convincimento che effettivamente una corrispondenza ed una interdipendenza si possono ammettere tra la sindrome dolorosa articolare scapolo-omerale e l'ipertiroidismo in quanto che la prima si è quasi sempre presentata in corrispondenza di una crisi grave iniziale o recidiva dell'ipertiroidismo e ne ha presentato spesso le stesse oscillazioni di decorso.

3) La sindrome dolorosa scapolo-omerale ha mostrato in tutti i casi osservati, con una costanza veramente degna di nota, un proprio carattere sia nella sintomatologia che nel decorso. La elettività di compromissione dell'articolazione scapolo-omerale, e la preferenza verso l'articolazione di destra, sono apparse più costanti di tutte le compromissioni articolari osservate in corso della m. di Flajani-Basedow e descritte nella letteratura. I casi di Duncan (27) infatti, oltre alla compromissione articolare metacarpo-falangea, vertebrale dorso-lombare, e delle ginocchia, presentavano spesso addensamenti periarticolari e limitazione dei movimenti di altre articolazioni. Il caso di Deusch (28) ed i casi di Thiroloix (29) vengono dagli AA. descritti come casi di poliartrite deformante. Così gli altri pochi casi precedentemente descritti non sono mai stati riferiti con tanto precisa e costante sintomatologia clinica. Il solo caso di Viersma (32) presenta una maggiore analogia con i casi da me osservati; ma anche in quello c'erano dolori e limitazione ai movimenti della colonna vertebrale.

4) Ho preliminarmente accennato che l'esito di questa forma morbosa, col progredire dell'ipertiroidismo, è la contrattura la quale una volta stabilitasi non è più rimovibile. Cade perciò opportuno far rilevare l'importanza della diagnosi tempestiva, potendo anche le più semplici iniziali artralgie, che si manifestano in corso della m. di Flajani-Basedow, specie se durevolmente localizzate ad una o ad ambedue le articolazioni scapolo-omerali, evolvere nella grave forma morbosa descritta.

RIASSUNTO.

L'A. ha raccolto e descritto 16 casi di pp. affetti dalla m. di Flajani-Basedow tutti presentanti una speciale sindrome dolorosa articolare scapolo-omerale tireotossica.

Di tale sindrome morbosa, che ha generalmente decorso progressivo e spesso esito in contrattura, l'A. ha descritto la configurazione clinica, ha discusso l'etiopatogenesi, la diagnosi, i quadri radiologici e la prognosi, ed ha indicato i criteri terapeutici.

BIBLIOGRAFIA.

1. Holmgren. *Ueber den Einfluss der Basedowschen Krankheit und verwandter Zustaende auf das Langenwachstum*, Leipzig, 1909.
2. Bircher. Arch. f. Klin. Chir., 91, 1910.
3. Bernhardt. Deutsch. Med. Woch., 53, 1082, 1927.
4. Askanazy e Rutishauer. Wirchows Arch., 291, 653, 1933.
5. Revillod, Revillod e Koppen, Aubet e Albright. *Citati da*: Gottlier e Schachter-Nancy. Presse Méd., 15, 277, 1937.
6. Coryn. Journ. de Radiol., 3, 1936.
7. Gottlieb e Schachter-Nancy. Presse Méd., 15, 277, 1937.
8. Martos. Bietr. path. Anat., 100, 293, 1928.
9. Hunter. Lancet, 947, 1930.
10. Verga. Arch. It. Anat. e Ist. Patol., 2, 293, 1931.
11. Jones. Brit. Med. Journ., 1015, 1903.
Id. Lancet, 1, 192, 1909.
12. Spender. *Early Symptoms and Early Treatment of Osteoarthritis*, Lewis, London, 1889.
13. Macalister. Lancet, 2, 194, 1904.
14. Robinson. Lancet, 1906.
15. Weil e Mouriquand. Presse Méd., 101, 1909.
16. Spriggs. Lancet, 2, 1877, 1908.
17. Menard. Congr. Intern. Med., Londra, 1913.
18. Mc Garrison. *The Etiology of endemic Goitre. Milroy Lecture delivered before the Royal College of Physicians of London*, 1913.
19. Bauer, Jacoud, Fink. Citati da: (27).
20. Levi e Rotschild. *Nouvelles études sur la physiopatologie du corps thyroïde*. Doin, Paris, 1911.
21. Barker, Poncet e Nathan, Weljaminoff. *Citati da*: Herzberg. Zeitsch. f. Klin. Med., 193, 507, 1926.
22. Thomson e Gordon. *Chronic Rheumatic Diseases*, New York, Oxford University Press, 13, 105, 1926.
23. Swaim. J.A.M.A., 93, 259, 1929.
24. Eason. *Exophtalmic goitre*, Oliver and Boyd, London, 1927.
25. Müller. Bruns Beitr. z. Klin. Chir., 143, 137, 1938.
26. Aresu. Rassegna Med., 1929-30.

27. DUNCAN. J.A.M.A., 99, 1239, 1932.
28. DEUSCH. Klin. Woch. II, 2226, 1922.
29. THIROLOIX. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 50, 1033, 1926.
30. CURSCHMANN. Deutsch. Zeitsch. f. Chir., 192, 12, 1935.
31. DICKSON e CROSBY. J.A.M.A., 99, 2252, 1932.
32. VIERSMA. Zeitsch. f. Klin. Med., 130, 660, 1936.
33. ZIMMERN. Presse Méd., 100, 1885, 1931.
34. CECONI. Manuale di Med. Int., Ed. Minerva Med., 1936.
35. STIEDE. *Citato da*: (34).
36. UMBER. Deutsch. Med. Woch., 39, 1631, 1926.
37. MUNK e UMBER. *Citati da*: (38).
38. LEESER e SIMSON. Med. Klin., 3, 1931.
39. BEYER. Münch. Med. Woch., 2, 1902, 1935.
40. MAY. Mlle JAMMET, BRAILLON. Presse Méd., 67, 1326, 1934.
41. NEUMANN e LAUDE. Zeitsch. f. Klin. Med., 100, 1326, 1934.
42. MAY. Presse Méd., 34, 624, 1931.
43. COSTE. *Citato da*: (43).

III.

CLINICA DELLE MALATTIE INFETTIVE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. G. CARONIA.

Anisocitosi neutrofila e "macropoliciti" nella milza malarica

Dott. FRANCESCO RECCHIA

Esaminando gli strisci di splenopuntura provenienti da molti malarici in varia fase evolutiva e di tipo parassitario diverso, era da tempo occorso di osservare che talora la milza è particolarmente ricca di forme leucocitarie polinucleari (campi splenici polinucleari, v. fig. 1) nonostante la leucopenia del sangue circolante, propria della malaria.

Questi campi polinucleari, evidenti agli esami degli strisci splenici, presentano spesso le peculiarità di essere composti di elementi in spiccata anisocitosi leucocitaria, sia macroleucociti che microleucociti neutrofili.

Fin dal 1924 Di Guglielmo aveva richiamato l'attenzione sulle variazioni patologiche di forma (poichilocitosi) e volume (anisocitosi) che i globuli bianchi possono subire, analogamente a quanto accade per i globuli rossi, stabilendo che questa caratteristica è soprattutto evidente a carico dei polimorfonucleati neutrofili. Le conclusioni di tali ricerche portarono a stabilire che in speciali condizioni morbose, si hanno « differenze di forma e di volume che possono raggiungere proporzioni notevolissime, sia per intensità che per estensione ad una forte percentuale di elementi leucocitari ». I microleucociti » raggiungono dimensioni di 5, 6 μ, i « macroleucociti » 25, 28, 30 μ con tutte le misure intermedie.

Le variazioni di volume coincidono spesso con variazioni di forma; i poichilociti neutrofili possono assumere forma ovoidale, piriforme, a racchetta, a manubrio, e talvolta presentano prolungamenti a tipo di pseudopodi. Nella malaria ci siamo trovati precisamente di fronte a tali variazioni volumetriche e morfologiche dei polinucleati endosplenici, con una prevalenza delle prime sulle seconde, le quali, abitualmente contenute entro limiti modesti, si manifestano in maniera più sensibile soltanto in fasi molto gravi dell'infezione, specie nella perniciosa.

Prendiamo ora anzitutto in considerazione le cause di un abbondante reperto di polinucleati neutrofili endosplenici nella infezione malarica, quindi esaminiamo il significato della loro sregolata morfometria.

Circa la provenienza dei polinucleati endosplenici si può ammettere o che abbiano un'*origine autoctona* da nidi mieloidi prodottisi in sito, o che siano l'espressione di un *accumulo di leucociti* più o meno danneggiati nella milza caterelica.

Nella malattia cronica, specie nei soggetti giovani, è molto comune che nella milza si sviluppino focolai mieloidi e che si trovino pertanto negli strisci quasi di regola forme intermedie di maturazione mielocitaria e metamielocitaria. La metaplasia tissurale locale rende conto del meccanismo col quale si realizza questo parziale adattamento mieloide della milza, che sarà più o meno spiccato, a seconda delle esigenze create dall'infezione e sopratutto dei danni subiti dal midollo osseo.

Non farebbe meraviglia dunque pensare che questo adattamento metaplastico, che si svolge in sede anormale e sotto stimolo patologico, conduca alla produzione di elementi polinucleari i quali si presentano sregolati nelle loro dimensioni (anisocitosi polinuleare). Ma questa anisocitosi, che si riferisce piuttosto come abbiamo detto a forme croniche evolutive, è contenuta entro limiti più modesti e le variazioni da noi registrate, a partire dalla media normale di 10 12 μ di diametro del polimorfonucleare fisiologico, si estendono in media da 8 a 16 μ.

Viceversa nella malaria grave, nella terzana maligna recidivale, in cui si può pensare esista un superstimolo tossidegenerativo per le cellule e in cui probabilmente non si è dato tempo al processo metaplastico di creare nella milza quei focolai mieloidi cui dianzi ci siamo riferiti, non è improbabile che nel materiale della splenopuntura, ricco di campi polinucleari, l'anisocitosi spiccata dei granulociti che vi si rinviene sia in gran parte la espressione di rigonfiamento cellulare, di danneggiamento comunque inteso di forme destinate a più rapida leucocateteresi. Del resto sappiamo da studi precedenti che la genesi delle placche reticolate e dei nuclei liberi, che in abbondanza si trovano nell'infezione perniciosa, si deve a uno scoppio cellulare previo rigonfiamento per imbibizione plasmatica e nucleare dei leucociti. Ciò è tanto più probabile in quanto che in molti elementi si notano altri segni di alterazione, quali ad es. più o meno estese vacuolizzazioni da pregreso impegno fagocitario, fenomeni di poichilocitosi polimorfonucleare, di agglutinazione granulare, di dilacerazione plasmatica, erniosità, ecc.

Ma a parte queste variazioni di diametro globulare che abbiamo ora cercato di interpretare nell'ambiente di una *produzione sregolata* autoctona o di un *danno tossi-infettivo* degli elementi impegnati nella difesa antiparassitaria, la nostra attenzione si è fermata su forme polinucleari di estremo volume che talora nella proporzione del 4 fino all'8 % dei polinucleati si mescolano nei preparati di polpa splenica. Si tratta di cellule che raggiungono il doppio e più di un polinucleato normale (18, 24, 30 micron), veri polinucleati giganti che hanno un nucleo multilobato, in genere più ricco di lobi che non i polinucleati più evoluti dello schema di Arnhet, quindi che hanno 6, 8, 9, 12 lobi riuniti a grappoli o a corona immersi nel protoplasma, che non è distinguibile da quello dei polinucleati se non pel fatto che in parecchi anche i granuli che vi si contengono sono in parte più grossi e nell'insieme meno pulverulenti (figg. 3-4). Di più alcuni tra questi elementi contengono qualche granulo azzurrofilo.

L'immagine è chiara per giudicare che siamo in presenza di quelle forme descritte dagli autori come *macroleucociti neutrofili* (Di Guglielmo, Fontana, Orrico) e da Cooke e Ponder come *macropoliciti*, distinguibili in due tipi fondamentali:

Tipo 1°, che assomiglia più strettamente agli altri polimorfonucleati del sangue, in quanto la struttura nucleare e i fini granuli ossifili sono nei due casi perfettamente sovrapponibili, ma se ne distacca soltanto per la spora-

dica abnorme grande dimensione e per la ipersegmentazione del nucleo (figg. 2-3-4).

Tipo 2°, che può essere classificato come tipo megacariocitico perchè il nucleo è nodoso, i granuli plasmatici assai grossi, qualcuno dei quali azzurrofilo, analogamente a quanto si verifica nel megacariocita tipico del midollo osseo.

Cooke ammette possibilità patogenetiche diverse per spiegare la ipersegmentazione nucleare di questi macropoliciti, così frequenti p. es. nell'anemia perniciosa. Il primo pensiero, egli dice, è che si sia prodotta una variazione biochimica plasmatica che agisce accelerando l'evoluzione dell'elemento, invecchiandolo prematuramente e modificandolo morfologicamente; in secondo luogo si potrebbe ammettere una attenuazione o sospensione del normale processo di cataresi splenica, con cui si prolungherebbe la vita dell'elemento; in terzo luogo si potrebbero invocare iniziali anormalità citoevolutive regolanti la successiva biologia degli elementi e l'intervento del substrato umorale emocrino sul disguido volumetrico e morfologico dei macropoliciti.

Nel sangue circolante furono trovati macropoliciti del tipo 1°, oltre che nell'anemia perniciosa, talora in individui apparentemente normali, ma più spesso nelle infezioni o nei casi in cui il midollo trovasi in particolare stato di reattività (sepsi, tubercolosi acuta, cancro, leucemia mieloide) e quindi nella malattia come in modo speciale è stato dimostrato dal Cooke in base alle sue osservazioni compiute nell'Ist. di Med. Tropicale di Liverpool.

I macropoliciti del tipo 2° nel sangue circolante furono trovati soltanto in casi gravi di anemia perniciosa e di leucemia mieloide. Essi comunque sono abitualmente partecipi della anisocitosi polimorfonucleare di cui sono l'espressione più spinta. Non è sembrato dalle nostre indagini nei malarici che l'anisocitosi leucocitaria endosplenica debba essere necessariamente legata alla poichilocitosi degli elementi; i due fenomeni sono talora squisitamente distinti, ora prevale la *disarmonia di volume* (macroleucociti e microleucociti) ora la *alterazione di forma* (poichilocitosi). Sembra probabile che la poichilocitosi si associ più facilmente alla anisocitosi allorquando questa è prevalentemente causata da quegli iniziali fatti tossici che preludono alla citolisi e si verificano, come abbiamo riferito, nelle forme gravi e perniciose, nelle quali appunto il quadro aniso-poichilocitico dei granulociti endosplenici si presenta contemporaneo e più al completo.

Riassumendo, nella malaria la splenopuntura ci permette di osservare talvolta una non comune ricchezza di polinucleati neutrofili, nonostante che il circolo periferico ne sia apparentemente povero (leucopenia globale). I polimorfonucleati endosplenici presentano abitualmente spiccate note di anisocitosi; a questa si associa talora, specie nelle forme infettive gravi, poichilocitosi neutrofila. Un reperto particolare che merita di essere considerato a parte nell'ambito della anisocitosi polimorfonucleare è quello dei « macropoliciti » neutrofili, di genesi istiocitaria con funzione macrofagica, il cui valore diagnostico non è ancora valutabile.

Conclusioni.

La splenopuntura nei malarici dimostra che in particolari contigenze la milza è ricca di polimorfonucleati neutrofili in spiccata anisocitosi (da 5 a 18 μ). Questa anisocitosi può avere un duplice significato: 1) o di una

anomalia di produzione leucocitaria autoctona (*anisocitosi vera*), di tipo reattivo quale si verifica specie nelle forme croniche anemizzanti (nidi mieloidi); 2) o di fenomeni tossi-degenerativi (*anisocitosi falsa*), caratterizzati

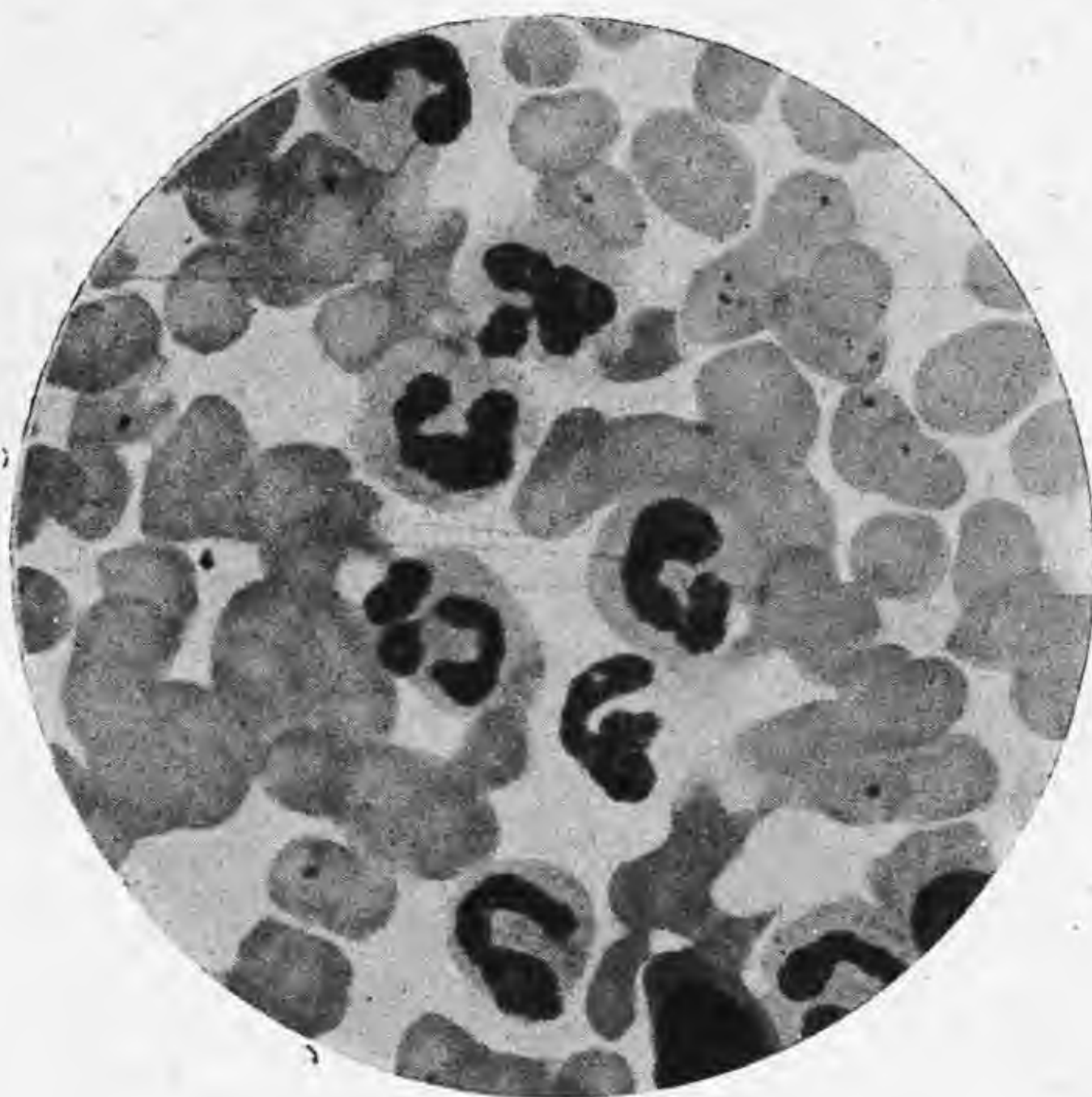



FIG. 1.

da rigonfiamento, vacuolizzazione, contrazione plasmatica e nucleare che preludono alla cateresi dei leucociti concentrati in sede splenica. Nell'ambito di queste anisocitosi polimorfonucleari, bisogna però distinguere dei

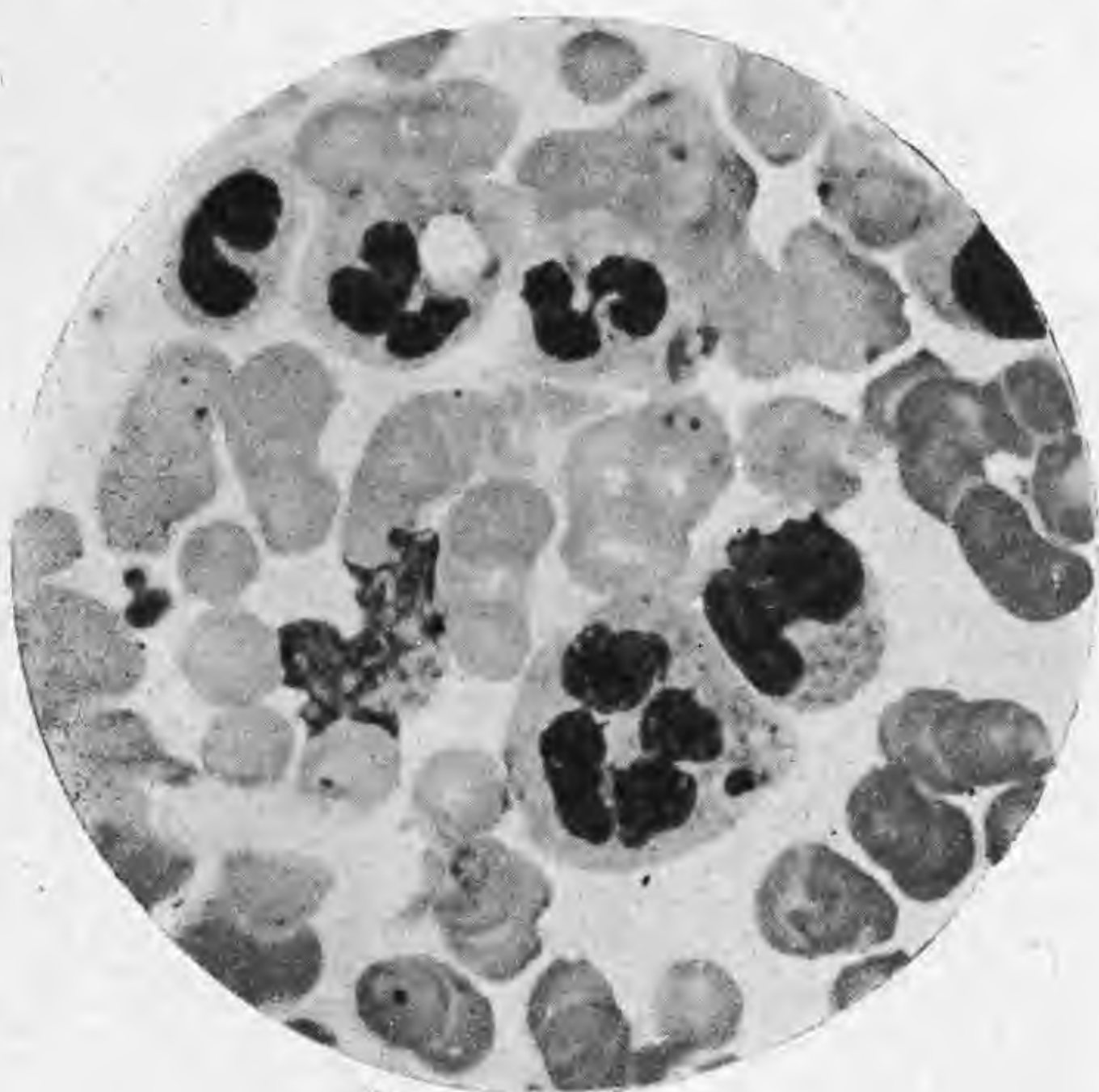



FIG. 2.

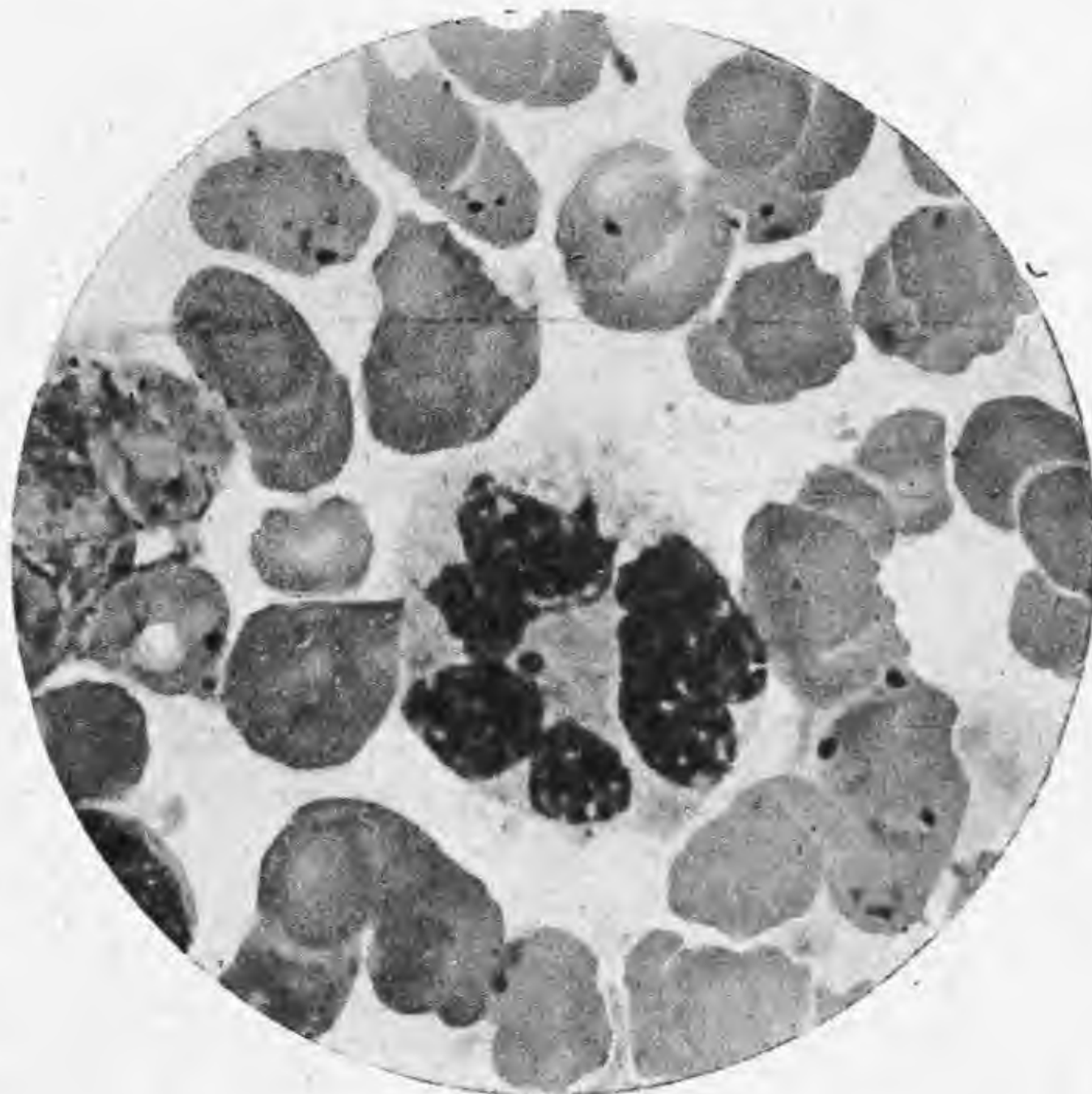



FIG. 3.

macroleucociti neutrofili, le cui dimensioni sono estreme (20-30 μ), il nucleo ipersegmentato (6-12 lobi), i granuli plasmatici spesso più grossolani e talora misti a qualche raro granulo di tipo azzurrofilo. Questi *macropo-*

licili, descritti inizialmente da Di Guglielmo (1934) e interpretati nella loro genesi (Dustin) come cellule « maturate eteroplasticamente senza subire pro-

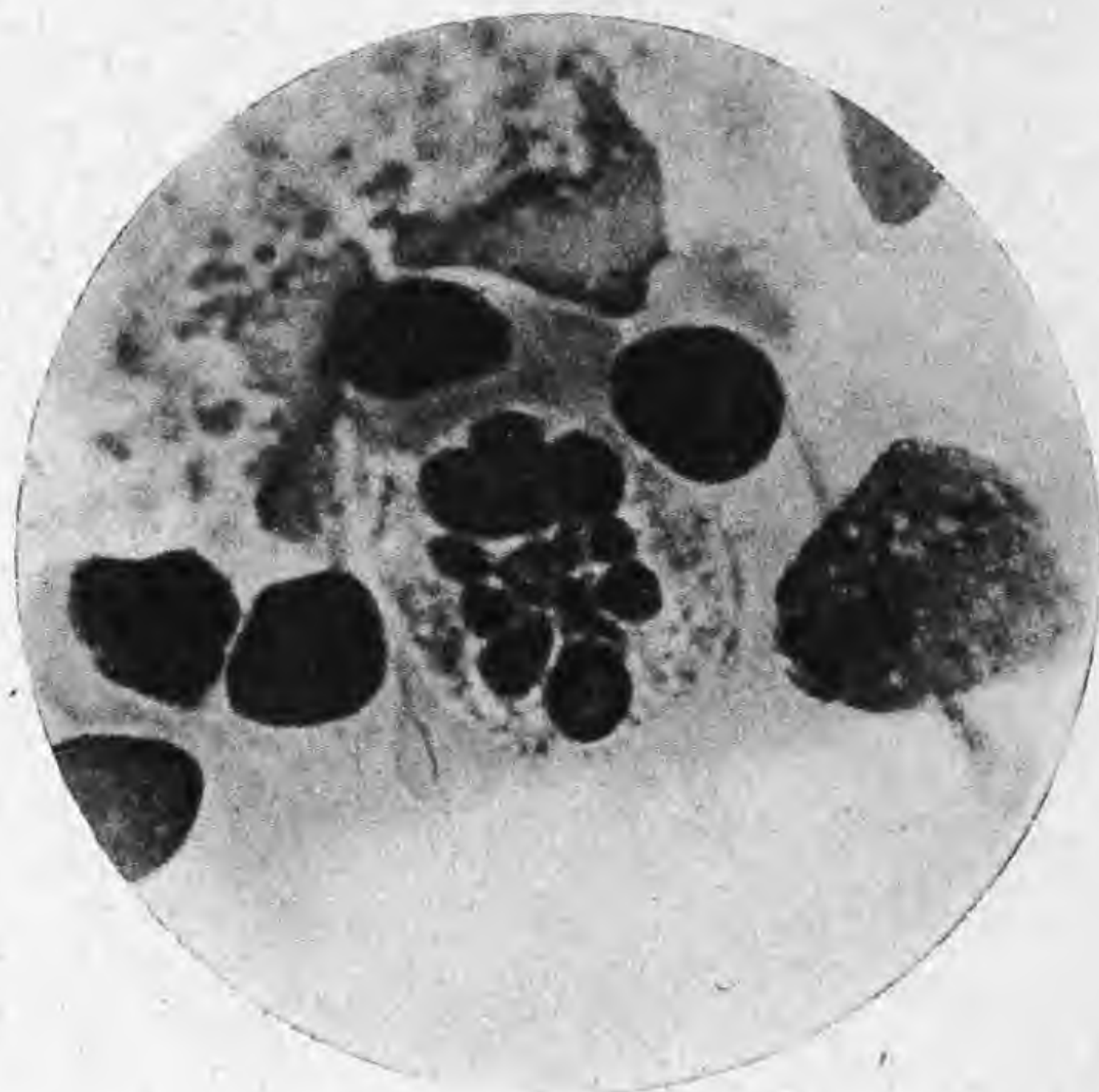



FIG. 4.

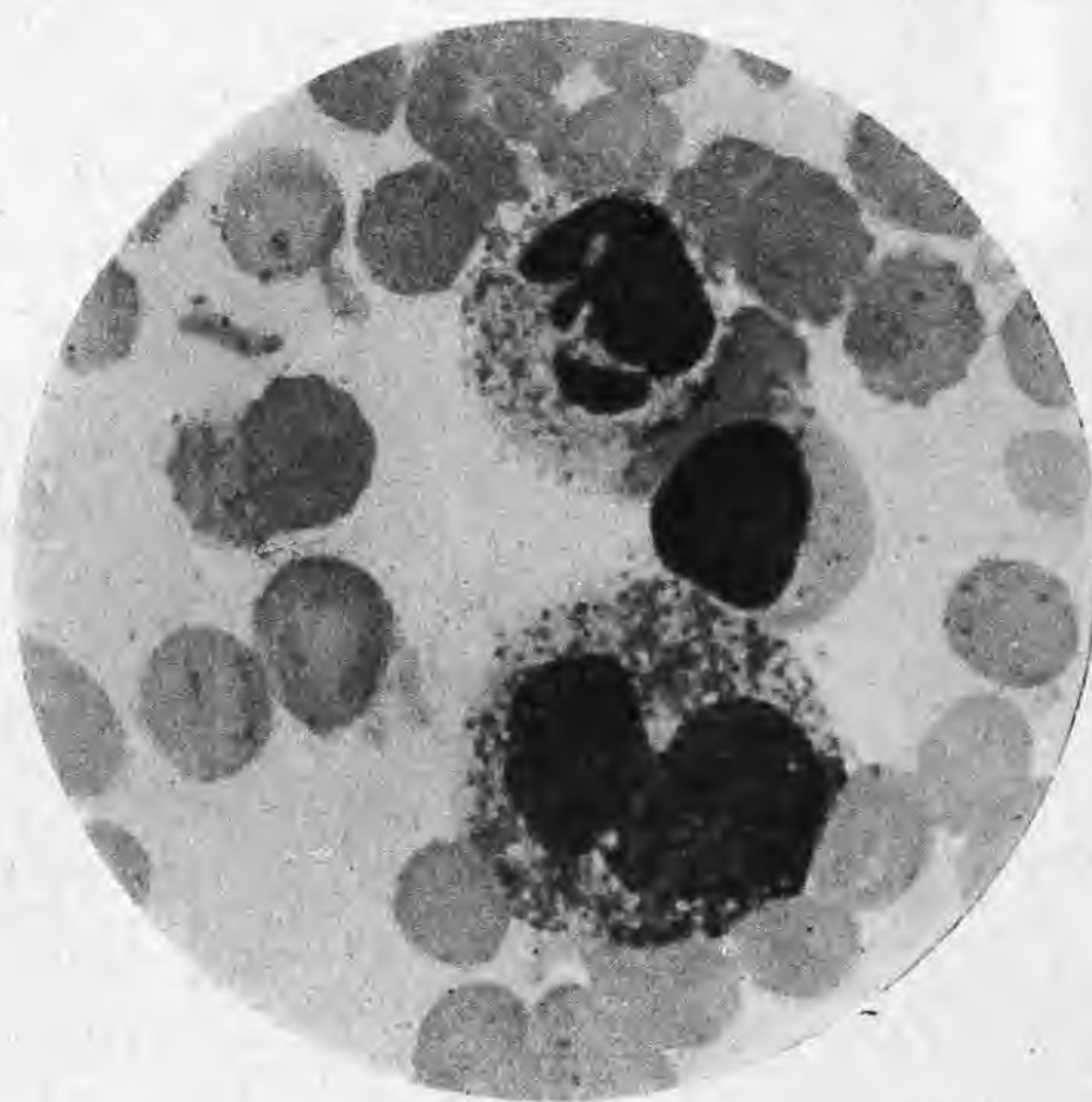



FIG. 5.

Spiegazione delle figure: 1) Terzana benigna; sangue splenico, isocitosi polimorfonucleare. - 2) Terzana maligna; sangue splenico, anisocitosi polimorfonucleare, vacuolizzazione, fagocitosi pigmentaria. - 3) Terzana maligna; macropolicita splenico (6 lobi) con blocchetto di melanina. - 4) Malaria cronica; macropolicita splenico, ipersegmentato (12 lobi). - 5) Macromielocitico endosplenico (fase premacropolicitica ?).

cessi di mitosi elassotica e diminuitiva » sono in parte stati ravvicinati ai megacariociti (Cooke e Ponder) senza però corrispondervi, in parte sono stati considerati come semplici leucociti neutrofili giganti.

Nella malaria si trovano spesso nella milza in discreta percentuale (2-8 su 100 granulociti), sia in fasi acute che croniche dell'infezione. Dagli elementi del tipo nucleare ipersegmentato, che probabilmente rappresentano le forme più invecchiate, si risale a forme meno evolute, meno segmentate e più ricche di granuli azzurrofili, che crediamo di definire come « metamacropoliciti », nel senso che, derivando dalle grosse cellule reticolo-endoteliali spleniche, seguono le tappe abituali di orientamento mielopoietico normale, senza però toccare la fase emocitoblastica (come avviene spesso per i noduli mieloidi eteroplastici) e senza subire gli abituali processi di clasmatosi riduttiva, pur raggiungendo abitualmente aspetti di ipersegmentazione nucleare (8-12 lobi) che sorpassano quelli ritenuti di maggior invecchiamento per i polimorfonucleati neutrofili normali (5-6 lobi).

Lo stimolo tossi infettivo malarico (reticolo-endoteliosi malarica) può rendere conto di tale disordine evolutivo (mostruosità morfo-evolutive). I macropoliciti partecipano alla anisocitosi vera; raramente nella malaria si rinvennero in contemporanea poichilocitosi; nelle forme gravi svolgono fagocitosi pigmentaria e di detriti cellulari.

Essi, presenti nel tessuto splenico, non sono stati mai rinvenuti nel circolo periferico; non pare abbiano particolare significato diagnostico.

RIASSUNTO.

Lo splenogramma malarico dimostra talvolta una ricchezza notevole di leucociti neutrofili in spiccata anisocitosi, distinguibile in « vera » e « falsa », a seconda che sia legata al ritmo maturativo autoctono di focolai metaplastici mieloidi (forme croniche) o all'accumulo intrasplenico di leucociti nelle prime fasi di deterioramento vitale (forme acute).

Tale splenogramma inoltre dà la possibilità di studiare la genesi e l'evoluzione dei macroleucociti neutrofili che concludono il loro ciclo di maturazione come elementi a nucleo ipersegmentato (macropoliciti).

BIBLIOGRAFIA.

FERRATA. *Le emopatie.* Soc. Edit. Libraria, Milano, vol. 1, 1935.
DI GUGLIELMO. *Haematologica*, 1924.
FONTANA. Minerva Medica, 1928.
HIRSCHFELD-FONTANA. Le malattie del sangue.
ARNETH J. Deut. Med. Woch., 1904, XXX, 54.
COOKE X. E. British .Medical Journal 1927, I, 12.
PONDER E. Quart. Journ. Exper. Physiol. 1926, XVI, 207, 241.

IV.

Ospedale Fate bene fratelli in Roma.
Reparto di Medicina

Due anni di esperienze cliniche con Insulina Zinco Protamina.

Dott. Giovanni Borromeo, primario medico.

Quasi tre anni sono ormai trascorsi dalla scoperta della Protamina-insulina e si può dire che ormai essa sta uscendo dal periodo sperimentale. Alle diffidenze ed agli entusiasmi che accolgono ogni novità in questo mondo, sta facendo posto un giudizio più critico, egualmente alieno da ingiustificate avversioni e da supervalutazioni.

Che l'insulina zincoprotamina risponda ad una necessità sentita, lo dimostra non solo la sua rapida e grande diffusione, specialmente in America, ma anche il rinnovato interesse che essa ha fatto sorgere intorno al problema di un'insulina ad azione protratta.

Infatti dopo la scoperta di Hagedorn, una numerosa serie di esperienze, da parte di studiosi di tutto il mondo, è stata di nuovo intrapresa, nella speranza o di ottenere un prodotto anche migliore della insulina zincoprotamina, o una più economica e più comoda preparazione.

Rammenterò qui brevemente la reviviscenza, di vecchi tentativi di associazione dell'insulina con preparati vaso costrittori, che ne ritardino in situ l'assorbimento, quale è appunto l'odierna Deposulin, nella quale ciò che una volta si chiedeva all'adrenalina, è chiesto al principio vasocostrittore dell'ipofisi posteriore, e con la quale si vantano buoni successi in Germania (1).

La maggior parte invece dei tentativi moderni batte la via indicata da Hagedorn, precipitare cioè l'insulina in forma facilmente reversibile. Un tentativo annunciato in Minerva Medica da Tirelli (2), e sul quale, che io sappia, l'a. non ha comunicato ulteriori risultati, consiste nella semplice aggiunta di una opportuna soluzione di bicarbonato sodico che produce un precipitato facilmente reversibile.

Altri hanno combinato l'insulina con la esametilentetramina, ciò che, secondo Feinblatt (3), darebbe luogo ad un prodotto in tutto capace di sostituire la zincoprotamina.

Una nuova combinazione si ha con un antisettico ciclico il Surfen e, nella Sufern-insulina così ottenuta, lo zinco è stato sostituito dal magnesio. Secondo Gottlebe questa Surfen-insulina messa a confronto con l'insulina ordinaria, con l'insulina zincoprotamina e con la deposulin, dimostrerebbe un'azione ancora più prolungata delle precedenti (4).

Finalmente, proprio in questi ultimi tempi Cazzani e Spiga hanno annunciato (5) di aver provato nei conigli un miscuglio di insulina e di un liquido da loro detto Ritard, che è una soluzione di solfosalicilato di dietilamina, come pure, un miscuglio di liquido Ritard, di insulina e di solfosa-

licilato d. zinco, con cui hanno ottenuto un'azione ipoglicemizzante più energica e più duratura dell'insulina ordinaria e che sembrerebbe, come durata, intermedia fra l'insulina ordinaria e la insulina zincoprotamina.

Il preparato, è stato provato clinicamente in dieci casi da Dogliotti e Giannini (6) che esprimono in proposito un giudizio favorevolissimo.

Finalmente Umber e collaboratori, annunciano di aver con un processo di estrazione del tutto nuovo, ottenuto un prodotto che sarebbe la *vera insulina* e che spontaneamente agisce in modo più prolungato (7).

Ma torniamo alla insulina zincoprotamina. Scopo di questo scritto è, stabilire quale è l'opinione prevalente negli autori che hanno largamente sperimentato questo rimedio e quale giudizio complessivo si possa trarre dalla mia esperienza personale di due anni e di 47 malati trattati durante questo periodo, col rimedio in questione, se messi a confronto con malati curati con insulina ordinaria.

L'opinione in genere degli autori è nella sua maggioranza favorevole, riconoscendo nella Z. P. un progresso notevolissimo nella terapia del diabete. Senz'altro favorevoli Joslin e la sua scuola: questo autore fra le sue innumerevoli pubblicazioni in argomento ha scritto anche un articolo nelle Medical Clinics of North. America (8) in cui conferma senz'altro, in base alla sua veramente grandissima esperienza, il giudizio più entusiastico e fra gli altri vantaggi enumera quelli, a suo parere veramente grandi, che il nuovo rimedio presenta nelle contingenze chirurgiche del diabete. Ossia la sua azione constantemente lenta che permette somministrandola al mattino prima dell'operazione, di proteggere il p. contro i pericoli di una reazione insulinica durante l'anestesia, reazione veramente difficile, a riconoscere dal chirurgo. Inoltre questa sua azione lenta significa una protezione costante della funzione epatica in quanto essa rende capace il fegato di immagazzinare il glicogeno e di prevenire la anormale trasformazione di proteine e grassi nel fegato con produzione di acidosi durante l'anestesia e più tardi, specialmente se si presenta il vomito. Altro vantaggio, a suo giudizio, è la possibilità di somministrare sia prima che dopo l'operazione, una quantità di carboidrati molto maggiori, che non con l'insulina ordinaria; in fine i pericoli di una ipoglicemia seguente all'operazione, sono a suo giudizio veramente diminuiti particolarmente se è stato somministrato del glucosio intravene. Mentre prima reazioni molto serie si presentavano usando insulina ordinaria, insieme alla soluzione di glucosio, con la Z.P. l'a. dichiara di non aver avuto nessuna seria reazione.

Ma dove secondo la scuola di Joslin si dimostra la grande superiorità della Z.P. è nella cura del diabete infantile. Soprattutto le complicazioni degenerative come l'arteriosclerosi le cateratte, le emorragie retiniche e come pure la xantosi, lo xantoma, la necrobiosi lipoidica del diabete, hanno mostrato una grandissima diminuzione di frequenza. La lesione che più ha risentito l'azione utile della Z.P. nel diabete infantile secondo questi AA. è stata la epatomegalia, che nella maggioranza dei casi si è fortemente ridotta dopo l'uso della Z.P.

E in pieno confermano i grandi vantaggi che si hanno dalla Z.P. nel diabete infantile, White e Winterbotton (9), che passando in rassegna ben 128 casi di ragazze diabetiche fra i 5 e i 20 anni di età e con durata di diabete da pochi mesi a 17 anni, affermano risultati soddisfacentissimi in tutti i casi.

Sempre giudizio favorevole esprimono molti altri AA. francesi, principale per tutti Boulin il quale dall'esame di 100 casi si dichiara in complesso favorevolissimo (10-11-12), pur affermando a differenza degli scolari di Joslin che questa nuova insulina è il rimedio di scelta per i diabeti di media gravità, e riconoscendo nei casi più gravi la necessità di associare ad essa piccole dosi preprandiali di insulina ordinaria.

Anche per Nobecourt, Ducas, e Laroche (13) la Z.P. rappresenta senz'altro un progresso nella cura del diabete infantile.

Per Lawrence (14) non solo il controllo del diabete è migliore, ma è anche più facile l'esecuzione del trattamento con la nuova, che non con la vecchia insulina.

Che però non siano tutti successi lo confessano anche i più entusiasti, fra gli altri lo stesso Joslin (15) riconosce le difficoltà che si possono presentare nel caso singolo, ed ha consacrato ad esse un articolo apposito che ci proponiamo di esaminare più tardi.

Favorevoli in genere ma con riserve, sono altri autorevoli studiosi del diabete come Mosenthal (16), Kepler (17), Mosenthal e Mark (18), Mc Cullagh (25).

Scettici senz'altro sono fra gli altri specialmente Dornaud (19), Rathery, Froment, De Traverse (20-21) Ralli (22), Graham (23) Boyd et Jackson (24).

Le obiezioni che questi ultimi AA. muovono al nuovo preparato riguardano soprattutto la insidiosità e gravità dei disturbi ipoglicemici, la difficoltà di controllare l'iperglicemia postprandiale, la incostanza degli effetti, i disturbi anafilattici locali.

Riteniamo utile esaminare più tardi queste obiezioni, mettendole a raffronto con i risultati della nostra esperienza personale, cercando in base ad essa di stabilire, se possibile, quanto esse siano più o meno fondate.

Che cosa chiediamo al nuovo rimedio? Prima di tutto una semplificazione del trattamento quale dovrebbe risultare dalla unicità della iniezione e dalla indipendenza di questa dall'ora del pasto. In secondo luogo, cosa questa ben più importante, un controllo della glicosuria e della glicemia più perfetto e più continuo, tale da avvicinare le condizioni del diabetico sotto cura, a quelle di un individuo normale, in misura maggiore di quanto non faccia l'insulina ordinaria. Infine dovrebbe il nuovo rimedio presentare minori pericoli dell'insulina ordinaria e non avere naturalmente altri inconvenienti a lui particolari.

I compiti richiesti a questo nuovo rimedio sono dunque veramente gravi; come esso ha risposto alla aspettativa?

La nostra esperienza personale si basa su 47 diabetici curati con l'insulina Z.P. Di questi 20 seguiti in corsia ospitaliera 27 ambulatoriamente, parte nell'ambulatorio dell'ospedale, parte nella pratica privata.

10 di questi pazienti sono sotto cura continuata per un periodo da 1 a due anni, gli altri per periodi che variano fra uno e quattro mesi.

Nel totale dei casi son compresi 2 bambini; una, ora di 5 anni, sotto cura

---

NOTA. Lo scrivente ha l'abitudine di controllare le urine immediatamente precedenti al pasto e quelle di due ore e mezza dopo il pasto per ciascuno dei tre pasti principali e di controllare inoltre nei malati ospitalieri le glicemie corrispondenti a questi esami di urine; nella pratica privata per lo meno di fare un profilo glicemico alla Noorden-Isaac.

da 13 mesi; uno, di 4 anni, sotto cura da 3 mesi circa. Degli altri, uno di 18 anni; 1 di 28; 6 di età variabile fra i 33 e i 38 anni; 11 fra 41-50; 14 fra 51 e 60 anni; 10 fra 61 e 70 anni (vedi tabella).

Di questi 47 però, 5, per ragioni che vedremo poi, hanno dovuto smettere lo Z.P. e tornare alla insulina ordinaria.

Se ora ci domandiamo in che modo lo Z.P. ha risposto alle domande poste precedentemente in questi 42 malati vediamo quanto segue.

Abbiamo detto che uno dei compiti deve essere quello di semplificare il trattamento riducendo ad uno il numero delle iniezioni. Diciamo subito che almeno nella nostra casistica, che pur comprende in gran parte diabetici di media gravità e gravi; questa riduzione ad una sola iniezione è stata senz'altro raggiunta nella quasi totalità dei casi. Su 42 malati solo due hanno avuto necessità di dosi supplementari giornaliere di insulina ordinaria. Questo a differenza di quanto in genere sostengono gli AA. americani, per quello che riguarda i diabetici di media gravità e gravi.

I due casi in cui l'insulina Z.P. non è riuscita da sola ad ottenere il controllo della glicosuria postprandiale sono tutti e due extraospitalieri, ma non si può imputare certamente a questo fatto il parziale insuccesso della Z.P., poichè seguiti in famiglia con una scrupolosità ed esattezza in tutto corrispondenti a quelle della corsia ospitaliera.

Essi sono: un bambino di 4 anni (caso n. 15) venuto all'ambulatorio dopo circa 6 mesi di diabete e che era stato curato sino allora con l'insulina ordinaria; un bambino in condizioni obiettive eccellenti, ben sanguificato, abbastanza ben nutrito e che però aveva una glicemia al mattino a digiuno di 3,20 ‰ ed una glicosuria che si aggirava su gr. 60 di glucosio giornalieri; faceva 2 iniezioni di insulina ordinaria; avendo quasi costantemente disturbi ipoglicemici nel pomeriggio e invece poliuria notevole durante la notte. Orbene con la Z.P. praticata al mattino si è avuta una rapida scomparsa della glicocuria in tutte le ore del giorno, con persistenza invece di essa nelle urine emesse alle 10,30 della mattina e frequenti leggeri disturbi ipoglicemici verso il mezzogiorno. Per ovviare a questo inconveniente si è dovuto ridurre leggermente la dose di Z.P. che da 28 unità è stata progressivamente portata a 20 U.; introducendo una piccola dose di 4 U. di insulina ordinaria nella colazione del mattino. Però si è presentato zucchero nelle urine della notte e si è reso necessario così aggiungere altre 4 U. di insulina ordinaria nel pasto della sera; ottenendo così finalmente la aglicosuria più completa mentre la glicemia esaminata nelle più diverse ore del giorno non ha mai superato gr. 1,50 ‰ e ciò oramai da circa 2 mesi.

Presso a poco la stessa storia è quella del secondo di questi due casi che riguarda una diabetica molto grave di 58 anni (caso n. 14), con diabete consuntivo grave, con tendenza all'acidosi, in cui l'insulina normale non era mai riuscita, per quanto diligentemente applicata, ad ottenere il controllo esatto del suo diabete specialmente a causa della gravità e frequenza dei disturbi ipoglicemici, che seguivano ad ogni tentativo di aumentare l'insulina ordinaria per fare scomparire la glicosuria. Anche in questo caso la Z.P. è riuscita a ottenere la aglicosuria quasi costante dei vari campioni giornalieri di urina e la scomparsa dei frequenti disturbi ipoglicemici *ma solo a patto di coadiuvarla con due iniezioni supplettive di insulina ordinaria.*

Negli altri 40 casi invece una sola iniezione giornaliera è bastata ad otte-

nere il controllo. Eppure fra questi 40 casi sono compresi numerosi casi di diabete grave. Primo fra questi l'altro caso (n. 36) di diabete infantile; riguardante una bambina ora di 5 anni e che da più di un anno è sotto perfetto controllo mediante una sola iniezione giornaliera.

Inoltre i casi giovanili citati sono tutti di diabete grave; alcuni di questi riguardanti operai che seguitano ad accudire faticosi mestieri.

Sembra quindi indubbio che almeno nella grande maggioranza dei casi si raggiunga lo scopo di semplificare il trattamento del diabete. Questo vantaggio però è innegabilmente diminuito dalla necessità che si ha in molti casi di aumentare il numero dei pasti della giornata, anzi è uno degli accorgimenti di tecnica della cura, su cui insistono di più specialmente gli autori americani. Moltiplicazione dei pasti veramente noiosa, per malati che siano molto occupati durante il giorno e in genere fastidiosa per noi italiani abituati a due, al massimo a tre pasti al giorno. Non solo, ma è necessario oltre alla molteplicità dei pasti anche il rispetto dell'orario di essi.

È però vero che questo inconveniente si può evitare in un buon numero di casi; su questi 47 malati in 26 è stato possibile mantenere il vitto diviso in 3 pasti con i carboidrati giornalieri divisi in 1/5 la mattina, 2/5 a pranzo e 2/5 a cena (vedi tabella). È anche vero però che nei diabetici più gravi in genere non è possibile questa semplificazione dei pasti, e perchè non è possibile dare dosi di carboidrati tutti insieme senza che compaia glicosuria postprandiale, e perchè più facili sono i disturbi ipoglicemici, se i pasti sono rari. Nei diabetici più gravi di questa serie infatti è stato impossibile allontanarsi dal sistema americano dei cinque pasti; come è appunto il caso dei due bambini, della diabetica grave citata più sopra, di metà degli 8 casi giovanili.

Si può quindi riassumere il giudizio dicendo che in realtà la Z. P. semplifica il trattamento fino a un certo punto, poichè se riduce il numero delle iniezioni, moltiplica il numero dei pasti, se toglie la schiavitù dell'iniezione obbligata alle ore dei pasti, dà però la schiavitù di un orario dei pasti fisso e costante. Si può quindi dire che per quel che riguarda la semplificazione del trattamento la Z.P. è relativamente comoda per persone di vita metodica, come donne di casa, impiegati, alcuni operai, ecc., può essere invece veramente scomoda per professionisti e per tutte quelle persone le cui occupazioni rendono variabili le ore dei pasti.

*
* *

Alla seconda domanda, cioè se la Z. P. assicuri un controllo più continuo e più perfetto della glicosuria e della glicemia, ci sembra si possa rispondere all'ingrosso affermativamente. Molto, certamente, dipende, come del resto anche per l'insulina ordinaria, dalla intelligenza e dalla diligenza del malato. Effettivamente, se si consulta la tabella dei nostri casi, trattati con insulina ordinaria e scegliendo in essa i malati che abbiano appunto i requisiti intellettuali indicati, non mancano davvero esempi di diabete anche severo, in cui l'insulina ordinaria ha raggiunto e mantiene, persino da anni, un controllo, che si può dire, perfetto. Ma dove senz'altro si dimostra la superiorità della Z.P. sulla insulina ordinaria, è in quella categoria di casi formata da diabetici gravi ma intelligenti e bene decisi a curarsi, in cui con la vecchia insulina non si era mai riusciti per quanti accorgimenti si usassero,

a raggiungere un controllo adeguato e soprattutto ad eliminare l'iperglicemia mattinale, e spesso anche i frequenti accessi ipoglicemici.

Tale ad es. il caso della malata n. 29 già riferito (allora all'inizio di cura) in una nostra pubblicazione precedente (26) al numero 10, in cui da un profilo glicemico di 2,45 ‰, 1,55 ‰, 1,78 ‰, si è passati ad esempio a profili di 1,70 ‰, 0,70 ‰, 1,20 ‰ e poi anche a glicemie mattutine più basse raggiungendo un perfetto equilibrio oramai mantenuto da più di due anni.

Tale ed ancora più eloquente l'esempio del malato N. 34 il cui caso vale la pena di alcune parole di riassunto. È un individuo di 50 anni, diabetico dalla età di 30 anni, con un diabete consuntivo grave e fenomeni di acidosi, il quale fu cominciato a curare dallo scrivente nel 1926, e che è persona oltre che intelligente, decisa per la carriera che segue a curare e nascondere il suo diabete. In questi 14 anni, infatti, non solo egli è riuscito a mantenere un perfetto controllo della sua malattia, a prender moglie, ad avere una bambina, ma anche a fare una brillante carriera senza che mai il diabete costituisse per lui un ostacolo. È persona esattissima, che conosce bene le tabelle dietetiche; scrupoloso osservatore, i cui dati quindi sono veramente utilizzabili. Orbene in questo individuo quando già con piccole dosi di insulina si era riuscito a tollerare 80 gr. di carboidrati a pranzo e a cena, occorrevano 30 U. di insulina ordinaria il mattino, senza contemporanea somministrazione di carboidrati, per togliere un iperglicemia notevolissima anche del 3 per mille. Inoltre il malato andava soggetto con facilità a disturbi ipoglicemici verso il mezzogiorno. Orbene una iniezione di sole 48 U. di Z.P. la sera non solo ha reso superflue le 3 iniezioni di insulina normale, ma ha fatto scomparire ogni traccia di iperglicemia mattinale e ha permessa la somministrazione di un piccolo pasto di carboidrati anche al mattino. Ciò oramai da 6 mesi.

Pure particolarmente dimostrativi di una superiorità dello Z. P., sulla vecchia insulina, sono, oltre il caso N. 14 citato prima, i casi 7, 9, 15, 26, 27, 36; in cui al solito l'insulina ordinaria o non otteneva il controllo o lo otteneva a rischio di disturbi ipoglicemici.

Un altro punto che ci fa vedere tale superiorità, sono i risultati ottenuti nelle complicazioni chirurgiche. È noto come la presenza in un diabetico di una complicazione infettiva e specialmente di raccolte purulente non ancora aggredite o non aggredibili chirurgicamente, costituisca un ostacolo gravissimo all'azione dell'insulina, rendendo spesso impossibile, per quanto si aumenti la dose, di influenzare minimamente la glicosuria, la chetonuria, l'iperglicemia. Ora non si potrebbe avere dimostrazione più brillante della superiorità di questa nuova insulina, di quella che fornisce l'esame della nostra casistica. Basta rammentare il caso 19, già citato nella precedente pubblicazione (26), in cui malgrado la presenza di un flemmone periprostatico, che il chirurgo giudicò non più operabile per le manifestazioni settiche generali che presentava, e nel quale l'insulina Z.P., alla dose di 90 U. giornaliere, riuscì ad ottenere la scomparsa della glicosuria e chetonuria e la scomparsa della iperglicemia.

Assai dimostrativo anche il malato N. 21 con un grosso favo del labbro superiore in cui, una glicemia di 2,80 ‰ all'ingresso in Ospedale, fu, malgrado il persistere dei fenomeni settici ridotta a gr. 0,90 ‰ in pochi giorni, da forti dosi di Z.P. che in alcuni giorni raggiunsero le 90 U.

Così pure ottimi furono i risultati nel caso N. 30, in cui fu necessario raggiungere la dose di 110 U. giornaliere ma in cui si riuscì a condurre in porto il malato, malgrado le veramente gravi condizioni dell'arto. (Vedi tabella).

Dosi pure così grandi (120 U. giornaliere) furono per un certo periodo, necessarie nel caso N. 5, in cui si trattava di un grave flemmone di un arto inferiore più volte aperto e infine amputato, ma terminato pure con la guarigione del malato.

E dosi ugualmente forti (90 U. giornaliere) furono necessarie per un certo periodo nel malato N. 23 che venne dopo molti mesi a morte per fenomeni arteriosclerotici, ma in cui per molti mesi la Z.P. permise di superare le più gravi complicazioni infettive degli arti.

Colpisce, come si vede, in questi casi la grandezza veramente impressionante della dose di insulina giornaliera, ma chiunque ha un poco di esperienza di diabetici con complicazioni infettive chirurgiche sa che con la vecchia insulina si raggiungevano dosi anche maggiori di queste e purtroppo senza alcun risultato.

Un punto di grandissima importanza su cui ci preme richiamare l'attenzione e su cui ritorneremo parlando dei pericoli della Z.P., è la enorme e rapida riduzione della dose d'insulina necessaria che si verifica di colpo non appena, per l'amputazione di un arto infetto, per l'apertura di una cavità ascessuale, viene a mancare bruscamente la ragione dello stato infettivo del malato. Come vedremo più tardi, è questa, se trascurata, una delle cause più frequenti dei disturbi più gravi da insulina zincoprotamina; ma di ciò più oltre.

Come riassunto potremo quindi dire, che se non molto favorevole ci sembra essere il giudizio per quanto riguarda la semplificazione che la insulina Z.P. avrebbe portato alla cura del diabete, da quanto si è detto or ora, sembra innegabile che la Z.P. regoli il ricambio del diabetico in modo più vicino alla norma, di quello che faccia l'insulina ordinaria.

***

Fin qui abbiamo visto l'attivo nel bilancio di questa nuova insulina. Non mancano però le ombre nel quadro, e già abbiamo visto e ne abbiamo citati soli pochi, gli autori scettici o contrari a questo nuovo rimedio. Il giudizio che ci sembra di poter trarre dopo più di due anni di esperienza dalla nostra casistica ci pare debba essere in massima favorevole. Però non mancano tra questi casi, esempi di inconvenienti, di insuccessi e di reali pericoli.

Cinque casi e precisamente i nn. 2, 4, 13, 33 e 40, hanno dovuto abbandonare la Z.P. e tornare all'insulina ordinaria. Nel caso 33 la ragione di questo abbandono fu dovuta al presentarsi di reazione anafilattiche locali, veramente intense (ponfi circostanti il luogo della iniezione, infiltrazioni dolorosissime in loco), che certamente non erano dovute a difettosa tecnica d'iniezione, perchè si verificarono ugualmente anche quando le iniezioni furono fatte personalmente dallo scrivente. È noto che questo inconveniente non è tanto raro. Nel caso N. 40 l'abbandono fu richiesto dal malato perchè i risultati erano troppo capricciosi e a giorni di glicosuria inspiegata seguivano senza ragioni apparenti, giorni di disturbi ipoglicemici veramente noiosi.

L'insulina ordinaria invece con due iniezioni giornaliere mise a posto glicosuria e glicemia.

La malata N. 13 abbandonò pure la Z. P. per i frequenti disturbi ipoglicemici. Trattasi di una malata, che da lunghi anni ha un diabete con forti iperglicemie e glicosurie che pare sia stato preceduto parecchi anni fa da una sindrome ipertiroidea grave e che tuttora presenta note ipertiroidee per quanto purtroppo non si sia potuto studiarla acconciamente, perchè, malata veramente indisciplinata, non ha mai voluto farsi esaminare il metabolismo di base, come del resto non è stata mai veramente esatta nella esecuzione della cura. Resta però indubbio il fatto che questo caso è caratterizzato da una particolare labilità della glicemia per cui anche con l'insulina ordinaria sono in lei facili i disturbi ipoglicemici che però con l'insulina Z.P., divennero così frequenti e inopinati da consigliare l'abbandono di questo tipo d'insulina.

Nel caso N. 2 diabetico veramente grave e che cambiò dall'insulina ordinaria alla Z. P., dopo un periodo in cui pur continuando la cura insulinica egli aveva trascurato la dieta e in cui una grave piorrea alveolo-dentaria si accompagnò ad un ascesso sottomentoniero, la Z. P. alla dose di 50 U. non riuscì affatto a dominare la glicosuria postprandiale, dando contemporaneamente disturbi ipoglicemici notevoli.

Probabilmente in questo malato una dose minore di Z. P. coadiuvata da dosi suppletive di insulina ordinaria, avrebbero potuto venire a capo della situazione ma il malato da quasi 16 anni abituato all'insulina ordinaria volle ritornare ad essa, e se ne è trovato bene.

Ma quello di questi 5 casi che in modo assolutamente inobbiettabile si è dimostrato refrattario alla Z. P. è il caso N. 11.

È una diabetica di 62 anni; malata da 4 anni, che in precedenza era andata avanti alla meglio col solo regime dietetico, che gli era peraltro costato 12 kg. di peso, e nella quale in un anno, da che è sotto cura dello scrivente, più volte si è tentato di adoperare la Z. P. sempre dovendola abbandonare per i gravi inconvenienti determinatisi. Si è provato nei più vari modi; iniettando la Z. P. la sera, la mattina, dividendo la dose giornaliera di essa in due dosi, mattutina e serale, riducendo la dose di Z. P. e associandola a piccole dosi di insulina prima dei pasti frazionando nel modo più vario i pasti stessi, tutto è stato inutile poichè a brevi periodi in cui pareva che si fosse raggiunto lo scopo, succedevano inspiegabilmente disturbi ipoglicemici, in questa malata particolarmente subdoli (vedi dopo), oppure periodi di glicosuria inspiegabile. Il fenomeno, forse, più netto presentato era la comparsa di incidenti ipoglicemici poche ore dopo l'iniezione di Z. P. e questo anche quando l'iniezione in questione, essendo la prima della serie di uno dei tanti tentativi fatti con lo Z. P., non si poteva trattare di incidenti imputabili ad una iniezione precedente. Nè si poteva trattare di assorbimento rapido per iniezione intramuscolare perchè gli incidenti si sono presentati anche quando l'iniezione era fatta dallo scrivente. Questo caso in vero ha presentato difficoltà enormi con l'insulina ordinaria con cui però si è alla fine ottenuto l'equilibrio, avendo l'accorgimento di fare 3 iniezioni quotidiane ciascuna un'ora prima del pasto.

Come si vede seppure abbastanza rari esistono casi in cui la Z.P. presenta

particolari difficoltà nella sua applicazione e talora si dimostra del tutto inadeguata. Lo stesso Joslin in un articolo dedicato alle difficoltà nell'uso dello Z. P. (27), pur difendendo il nuovo rimedio anche nei 38 casi, da lui citati, che lo hanno abbandonato, ne riconosce però i suoi inconvenienti, soprattutto per quello che riguarda il carattere dei disturbi ipoglicemici, l'importanza che ha l'esercizio muscolare in rapporto ad essi, la frequenza di glicosurie saltuarie inesplicate e la necessità di malati intelligenti.

Ma se finora abbiamo parlato d'inconvenienti dobbiamo ora parlare di pericoli; ma questi sono costituiti da fatti ipoglicemici che purtroppo non mancano e seppure non molto frequenti e forse meno frequenti di quelli da insulina ordinaria sono però, come è noto, più difficili da riconoscere in tempo, più resistenti alle cure, in una parola più pericolosi.

Casi di morte da insulina ordinaria sono noti; sono rari, così rari da non sminuire affatto il valore di questa preziosa conquista della terapia. Sono indubbiamente dovuti ad errori di tecnica, ad imprudenze, ad ignoranza del malato e dell'ambiente che lo circonda. Certamente gli stessi fattori hanno importanza nei casi, fortunatamente rari, di morte in seguito all'uso dell'insulina zinco-protamina. Due di essi sono citati da Roller e Pilgerstorfer (28), un altro è citato da Groen e Garrer (29) in cui peraltro sembra evidente un errore tecnico in quanto ad una donna all'8° mese di gravidanza già in stato di grave ipoglicemia a seguito di 50 U. di Z. P. e 12 U. d'insulina ordinaria che avevano prodotto coma ipoglicemico, un sanitario accorso aveva aggiunto un'altra iniezione di 20 U. d'insulina. La donna morì appena giunta all'ospedale, dove però si ebbe il tempo di constatare una glicemia del 0,20 ‰. A conoscenza di questi autori risulterebbero nella letteratura 8 casi di morte, in cui la Z. P. ha rappresentato o la causa principale o la coadiuvante della morte.

Effettivamente anche nella casistica dello scrivente pur essendo rari, non sono mancati i disturbi ipoglicemici veramente drammatici. Particolarmente impressionante è il carattere subdolo di essi. Talora, fatto questo peraltro notato anche per l'insulina ordinaria, meraviglia la constatazione di glicemie straordinariamente basse, mentre il paziente non presenta apparentemente alcun disturbo.

Il caso N. 13, in cui del resto si dovette abbandonare la Z. P., venne una volta alle ore 13 allo studio dello scrivente per farsi praticare una glicemia prima del pasto principale. Apparentemente la malata era nelle sue normali condizioni; preso il sangue la malata, uscì per recarsi a pranzo, in automobile. La glicemia era di gr. 0,40 ‰! Telefonato immediatamente a casa della p., questa aveva notato soltanto un lieve tremore alle mani mentre si poneva a tavola.

Il malato N. 22 accusava appena un lieve malessere mentre la sua glicemia era solo di 0,50 ‰.

La malata N. 11 presentò inopinatamente i fatti più gravi resi più pericolosi dal fatto che si verificarono lontano dalla città dove viveva la malata, per cui come nel caso di Groen e Garrer ci fu l'intempestivo intervento di un medico che somministrò insulina e, fortunatamente, zucchero insieme.

Il disturbo si presentò in questo modo; senza nessun cambiamento pre-

cedente nella dieta e nel dosaggio dell'insulina, dopo un periodo di giorni in cui apparentemente la p. non presentava il minimo accenno a disturbi ipoglicemici, senza che avessero preceduto sforzi muscolari (erano le prime ore del mattino) la p. cominciò a presentare fenomeni psichici gravi, (non riconosceva la figlia non riconosceva l'ambiente dove si trovava), era caduta in stato di grave sopore. Il medico chiamato di urgenza, saputo che era una diabetica sotto cura insulinica somministrò una quantità non precisata d'insulina e contemporaneamente un cucchiaio di zucchero; un intervento medico successivo riconobbe il vero stato delle cose e con ripetute iniezioni endovenose di glucosio, la p. si riebbe in modo definitivo.

Particolarmente pericolosa, ma di un pericolo fortunatamente evitabile se prevenuti è la rapidissima diminuzione del fabbisogno insulinico che si verifica, come si è detto sopra, quando viene a cessare uno stato infettivo. Ad esempio nel caso del malato 22 citato prima, la glicemia di gr. 0,50 ‰, si verificò, quando il malato praticava da vari giorni 90 U. di Z. P., mentre il favo del labbro si era ormai deterso e la febbre era cessata.

Ma l'esempio più clamoroso di questo fatto fu offerto dal malato N. 23. Anche questo p. riceveva da vari giorni 90 U. di Z. P. la sera. Due giorni prima il chirurgo aveva inciso una vasta raccolta purulenta fra i muscoli del polpaccio, e il p. era da allora divenuto apirettico. Il mattino alla visita il p. fu trovato in coma; aveva perduto le urine, e apparentemente aveva una risoluzione muscolare più completa a sinistra; fumava la pipa a sinistra, ma non aveva Babinsky. Si rimase sul principio incerti che non si trattasse di un coma apoplettico, ma una glicemia prontamente praticata dette il risultato di gr. 0,30 ‰. Furono in pochi minuti somministrati 50 gr. di glucosio endovena, dopo di che il malato riacquistò la coscienza, e si somministrarono allora altri 50 gr. di glucosio per bocca; quindi essendo l'ora del vitto il malato ricevette un pranzo completo con un piatto di pastasciutta. Alle ore 13 la glicemia era di gr. 1,90 ‰. Ma verso le ore 17 il p. cominciò di nuovo a dar segni di malessere e la glicemia era scesa a gr. 0,50 ‰, fu allora somministrato del riso e del latte zuccherato. La sera alle 21 dopo aver preso ancora altro latte e 150 gr. di pane, aveva una glicemia di gr. 0,70 ‰; si continuò allora a somministrare latte zuccherato a più riprese durante la notte e il giorno seguente il malato fu lasciato mangiare farinacei ad libitum senza che per questo comparisse zucchero nelle urine per circa 48 ore. Dopo di allora per vari mesi il p. fu equilibrato da dosi oscillanti fra 20 e 30 U. di Z. P. pro die. Da notare il fatto che malgrado si trattasse di un vecchio con note di arteriosclerosi grave cerebrale e cardiaca, non ha apparentemente subito alcun danno evidente dal grave incidente occorsogli.

Se si esaminano i casi di accidenti ipoglicemici citati sopra si può notare che una parte di essi erano certamente evitabili e cioè quelli che si sono presentati nei malati infetti chirurgici, ed infatti dopo tali esempi, che si sono verificati al principio della nostra pratica con la Z. P., fatti simili non si sono più verificati. Quelli invece che erano del tutto imprevedibili erano quelle presentati dalle pp. n. 11 e n. 13. Vero è che si tratta appunto di quei pochi casi che si sono dimostrati assolutamente refrattari alla insulina Z.P.; ma purtroppo non è assolutamente possibile, quando si comincia la cura di un diabetico con la Z.P. prevedere se questo sia capace di presentare reazioni

del tipo, di quelle presentate dai malati in questione. Da ciò si dovrebbe dedurre l'insegnamento di iniziare la cura con Z.P. solo in ambiente ospitaliero o per lo meno in ambienti familiari che diano le necessarie garanzie di intelligente e diligente sorveglianza.

*
* *

Concludendo dall'esame della letteratura e della casistica personale sembra si possa concludere nel modo seguente. Indubbiamente la Z.P. rappresenta un progresso veramente grandissimo per la cura del diabete, tale quale dopo la fondamentale scoperta di Banting, non si era mai verificato e rimane sempre giusto il parlare come fa Joslin di un'era Hagedorn seguita all'era Banting. Ma se gli entusiasmi primitivi ai quali abbiamo anche noi partecipato, non sono davvero ingiustificati, bisogna pur riconoscere ora che ci si basa su una esperienza molto maggiore, che non mancano al nuovo preparato inconvenienti e anche qualche, benchè raro, pericolo.

Innanzi tutto la Z.P. non è adatta in modo assoluto per ogni caso di diabete; esistono, sebbeno pochi, i casi in cui la Z.P. è assolutamente inadatta (5 nella nostra casistica). Per quel che riguarda la grande maggioranza dei casi in cui la Z.P. si può applicare, si può esprimere il seguente giudizio.

1) La speranza di semplificare in modo notevole il trattamento si verifica solo in una parte (più della metà) dei casi in cui è possibile mantenere il numero di 2-3 pasti quotidiani. Negli altri la semplificazione ottenuta nel numero delle iniezioni si paga con la moltiplicazione dei pasti. Inoltre è indubbio che questa nuova insulina richiede dai malati una intelligenza e una diligenza maggiori che non la vecchia. Come ogni strumento più perfetto, il suo uso è più complesso di quello di uno strumento meno perfetto.

2) La speranza di ottenere un equilibrio del ricambio dei carboidrati più perfetto che non con la vecchia insulina si è nella maggioranza dei casi in pieno verificata. Al benessere maggiore provato dal malato si deve soprattutto, se tutti i malati che hanno una volta iniziato la cura con Z.P. non vogliono poi tornare alla vecchia insulina, e nella nostra esperienza abbiamo visto che quando per difficoltà di procurarsi la medicina, i malati sono stati costretti per qualche tempo a tornare all'antica si sono dati premura per poter riprendere di nuovo il trattamento zinco-protaminico, segno questo evidente che a giudizio del malato, gli inconvenienti sono largamente superati dai vantaggi.

3) Pericoli come si è visto non mancano e la loro gravità è tale, che per quanto rari essi siano, vanno tenuti in seria considerazione. Indubbiamente gli incidenti ipoglicemici sono più rari che non con l'insulina ordinaria, ma al contrario di quanto si scriveva nei primi tempi dopo la sua scoperta, sono molto più pericolosi. In parte abbiamo visto sono evitabili, ma ce ne sono di quelli del tutto imprevedibili. Questo prezioso rimedio richiede anche più dell'insulina ordinaria una esatta conoscenza dei suoi metodi di applicazione da parte del medico e del malato stesso

RIASSUNTO.

47 malati di età variabile dai 4 ai 70 anni sono stati trattati durante 2 anni con insulino zinco protamina.

Contrariamente alle conclusioni di una precedente comunicazione, si

TABELLA DEI CASI RIFERITI NEL TESTO

CASO	Sesso	Età	Durata del diabete	Curati in ospedale	Seguiti in ambulatorio	Z. P. sola	Z. P. e insulina ordinaria	Tipo di vitto	Complicazioni	Hanno abbandonato la Z. P.
1. A. Giovanni	M.	28	4-5 anni	17 giorni	2 mesi circa	30 U.	—	I.	tbc. polmonare bilaterale endoarterite obliterante arti inf.	—
2. A. Ernesto	M.	36	18 anni	per un periodo di 20 giorni	2 mesi circa	50 U.	—	A.	ascesso sotto-mentoniero	tornato all'insulina ordinaria
3. A. Giorgio	M.	47	9 anni	—	—	16 U.	—	I.	piorrea alveolo dentaria	—
4. A. Cesare	M.	50	8 anni	5 giorni	—	40 U.	—	I.	neurite sciatica sinistra	—
5. B. Vito	M.	50	5 anni	2 volte per uno spazio di circa 9 mesi	—	120 U. poi sceso a 30 U.	—	A.	flemmone arto inf. s. amputazione successivamente infezione del moncone, guarigione.	—
6. B. Giov.	M.	63	7 anni	10 giorni	1 mese	24 U.	—	A.	foruncolo della fronte	—
7. B. Enrico	M.	68	4 mesi	10 giorni poi tornato dopo 2 mesi itterico	—	40 U.	—	I.	cancro della testa del pancreas	—
8. B. Pietro	M.	38	5 anni	4 giorni	da 2 anni	20 U.	—	I.	—	—
9. B. Enrico	M.	33	2 anni e ½	12 giorni	da più di 2 anni	24 U.	—	A.	—	—
10. B. Giovanni	M.	65	periodo imprecisato di anni	—	2 mesi circa	30 U.	—	I.	piccola necrosi 4° dito piede sinistro, arteriosclerosi, lieve mixedema da pregressa tiroidectomia, per tumore maligno della tiroide	—
11. C. S. Carol.	F.	62	4 anni	—	1 anno	dosi varie (vedi testo)	—	A.	Arteriosclerosi aortica angina pectoris	tornata all'insulina ordinaria (vedi testo)
12. C. Costant.	M.	68	imprecisato	—	1 anno	16 U.	—	I.	—	—
13. C. Diomira	F.	56	10 anni	—	2 anni	10-20 U.	—	I.	Ipertiroidismo	dovuto tornare alla insulina ordinaria
14. C. Calliope	F.	58	10 anni	—	4 mesi	40 U. sceso poi a 28 U.	—	A.	Acidosi	—
15. C. Carlo	M.	4	6 mesi	—	3 mesi	20 U.	—	A.	—	—

CASO	Sesso	Età	Durata del diabete	Curati in ospedale	Seguiti in ambulatorio	Z. P. sola	Z. P. e insulina ordinaria	Tipo di vitto	Complicazioni	Hanno abbandonato la Z. P.
16. C. Pietro	M.	43					—	A.		
17. D. Franc.	M.	72	10 anni	a più riprese per più mesi	—	30 U.	—	I.	Arteriosclerosi periferica-necrosi dita piede sinistro	—
18. D. Narciso	M.	70	15 anni	—	1 mese	30 U.	—	A.	Gotta e obesità	—
19. F. Giuseppe	M.	62	4 anni	14 giorni	—	90 U.	—	A.	Flemmone periprostatico (morto)	—
20. F. Ugo	M.	52		10 giorni	2 mesi (poi in clinica privata)	20 U.	—	A.	Cancro della testa del pancreas-colecisto-gastro-stomia	—
21. F. Luigi	M.	60	2 anni	—	3 mesi	20 U.	—	A.	Acidosi	—
22. G. A. Luigi	M.	60	1 anno	24 giorni	—	90 U. poi sceso a 10 U. (vedi testo)	—	I.	Favo del labbro superiore	—
23. G. Enrico	M.	69		9 mesi	—	90 U. (vedi testo)	—	I.	Ulcera perforante 3° dito piede destro, cancrena del piede, flemmone dell'arto inf. destro, amputazione, morte	—
24. G. Paolo	M.	47	7 anni	—	20 giorni	32 U.	—	A.	—	—
25. G. Maria	F.	32	4 anni	—	circa 2 anni	20 U.	—	A	Sindrome psico-astenica	—
26. J. Leon.	M.	60		—	2 anni	30 U.	—	I.	—	—
27. J. Arnaldo	M.	35	2 anni	circa 2 mesi	—	50 U.	—	I.	Acidosi grave, stato precomatoso	—
28. L. Luisa	F.	52	10 anni		2 mesi	40 U.	—	A.	—	—
29. M. Ersilia	F.	54			2 anni		—	A.	—	—
30. M. Vittor.	M.	44	imprecisato	1 mese e 18 giorni	6 mesi	110 U. (vedi testo)	—	I.	Folgorazione, necrosi totale mano e polso destro, ustione 3° grado braccio d., ustioni varie, ematoma regione parietale sinistra, amputazione terzo inferiore, avambraccio destro	—

31. O. Orazio	M.	61	3 anni	7 giorni	—	10 U.	—	I.	Piorrea alveolo-dentaria sclerosi aortica	—
32. O. Mario	M.	48	6 anni	—	più di 2 anni	10 U.	—	I.	—	—
33. P. Aida	F.	50	2 anni	—	1 mese	20 U.	—	I.	Sciatalgia sinistra anafilassi da Z. P.	dovuto tornare alla insulina ordinaria
34. P. Fil. Ugo	M.	50	20 anni	—	6 mesi	48 U.	—	I.	—	—
35. S. Emilio	M.	18	3 mesi	1 mese	—	30 U.	—	I.	—	—
36. S. Valeria	F.	5	1 mese	—	13 mesi	24 U.	—	A.	—	—
37. V. Gugliel.	M.	50	3 anni	18 giorni	6 mesi	20 U.	—	I.	Lues-aortite luetica, insuff. valvole aortiche	—
38. V. Giov.	M.	68	10 anni	—	1 anno	16 U.	—	A.	Otosclerosi, vertigini	—
39. V. Franc.	M.	59	10 anni	—	—	18 U.	—	A.	Lues, aortite luetica	—
40. V. Ugo	M.	33	3 mesi	—	1 mese	20 U.	—	I.	—	tornato all'insulina ordinaria
41. T. Mart.	M.	54	imprecisato	11 giorni	—	16 U.	—	I.	—	—
42. T. Giuseppe	M.	60	10 anni	—	10 mesi	20 U.	—	I.	—	—
43. Z. Vincenzo	M.	44	1 anno	1 mese	5 mesi	20 U.	—	I.	—	—
44. Z. Assunto	M.	36	10 anni	—	2 anni	44 U.	—	I.	Acidosi	—
45. Z. Livio	M.	55	1 anno	—	1 mese	20 U.	—	I.	—	—
46. L. Maria	F.	55	10 anni	—	1 mese	50 U.	—	I.	Cistite e incontinenza relativa di urine	—
47. P. Anna	F.	51	12 anni	—	10 mesi	60 U.	—	A.	Furuncolosi a favo della regione frontale, gennaio 1938, furuncolosi settico-piemia, focolai multipli di osteo-mielite, morte agosto 1938	—

(*) Con I è indicata una suddivisione dei pasti all'italiana ossia 3 pasti giornalieri, con A una suddivisione all'americana ossi in 5 pasti giornalieri.

riconosce che il nuovo rimedio pur rappresentando un notevole progresso nella cura del diabete, non è però adatto a tutti i casi.

Si mettono in particolare rilievo i pericoli veramente notevoli del nuovo rimedio e la necessità di un controllo medico. Molto più diligente che con la vecchia insulina.

BIBLIOGRAFIA.

1. Schweers Adolfo. Klinische Wochenschrift, 13 marzo 1937, n. 11, pag. 392-96.
2. Tirelli. Minerva Medica, vol. I., 1938, pag. 45.
3. Feinblatt. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 1939. (riportato in Rassegna Clinico Scientifica I. B. I., 15 aprile 1939, pag. 187).
4. Gottlebe. Klinische Wochenschrift, n. 14, 1939.
5. Cazzani e Spiga. Minerva Medica, 1939, Vol. 1, pag. 449.
6. Dogliotti e Giannini. Minerva Medica, 1939, Vol. 1, pag. 453.
7. Umber Strörung ed Engelmann. Klinische Wochenschrift, n. 24, 1939.
8. Joslin. Medical Clinics of North America Boston Number, maggio 1938, pag. 711.
9. White e Winterbottom. Journal of the American Medical Association, vol. 112, pag. 1440, 15 aprile 1939.
10. Boulin. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 18 marzo 1938.
11. Id. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 13 gennaio 1939.
12. Id. Presse Médicale, n. 29, 12 aprile 1939.
13. Nobecourt, Ducas e Laroche. Société de Pediatrie de Paris 15 novembre 1938.
14. Lawrence. British Medical Journal, 27 maggio 1939.
15. Joslin. Journal of the American Medical Association, Vol. 110, pag. 90. 8 genn. 1938.
16. Mosenthal. Journal of the American Medical Association, Vol. 110, n. 2, pag. 87.
17. Kepler. Journal of the American Medical Association, Vol. 110, n. 2, pag. 92.
18. Mosenthal e Mark. Journal of the American Medical Association, 1 luglio 1939.
19. Darmaud. Gazette des Hôpitaux, 15 aprile 1939, n. 30.
20. Rathery Froment e De Traverse. Académie de Médicine de Paris, 26 luglio 1938.
21. Rabhery. Le Journal Médical Français, n. 3, marzo 1939.
22. Ralli e a. American Journal Medical Science, Vol. 198, 28 luglio 1938.
23. Graham. Lancet 2, 121, 16 luglio 1938.
24. Boyd e Jackson. Journal of the American Medical Association 1938, Vol. 111, pag. 906 e seguenti.
25. Mc Cullagh. Ann. Int. Med. 11, 1979 (maggio 1939).
26. Borromeo Giovanni. Policlinico, Sez. Medica, 1938.
27. Joslin. Journal of the American Medical Association, Vol. 110, n. 2, pag. 90, 8 gennaio 1938.
28. Roller e Pilgerstorfer. Klinische Wochenschrift, 1938, pag. 1065.
29. Groen e Garrer. Riferito in Journal of the American Medical Association, Vol. 113, n. 6, 5 agosto 1939, pag. 548.

Roma, 1940 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Volume XLVII Roma, 1° Novembre 1940 - XIX Num. 11

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZO D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1940

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) Alla sola sezione pratica (settimanale)	L. 80 —	L. 125	(2) Alle due sezioni (pratica e medica) . .	L. 125	L. 180
(1-a) Alla sola sezione medica (mensile) .	L. 60 —	L. 70	(3) Alle due sezioni (pratica e chirurgica)	L. 125	L. 180
(1-b) Alla sola sezione chirurgica (mensile)	L. 60 —	L. 70	(4) Alle tre sezioni (prat., med. e chir.)	L. 165	L. 220

Un numero separato della Sezione Medica o della Chirurgica L. 6; della Pratica L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Farmacologia e Tossicologia della R. Università di Firenze
Direttore: prof. M. Aiazzi-Mancini

L'azione dei derivati sulfamidici sui leucociti.

Dott L. Donatelli - Dott. A. Papini
Aiuto Interno

Premessa

L'entrata dei derivati sulfamidici come farmaci antibatterici nell'armamentario terapeutico ha rappresentato un tale notevolissimo progresso nel campo della chemioterapia che un riscontro può solo trovarsi nella scoperta degli arsenobenzoli come antispirocheticidi.

Innumerevoli forme infettive dovute ad agenti batterici e specialmente quelle dovute a cocchi (strepto, pneumo, gono, meningococchi ecc.) trovano oggi nei sulfamidici il mezzo terapeutico specifico capace di stroncare, di fare abortire e di prevenire malattie verso le quali il medico si trovava quasi completamente disarmato.

Le statistiche della mortalità e delle complicanze da forme infettive batteriche prima e dopo l'avvento della terapia sulfamidica, ci preciseranno in seguito l'importanza del progresso fatto, per ora dai risultati di circa quattro anni di esperienza clinica non possiamo che limitarci ad affermare in senso generico la notevole potenza antibatterica dei nuovi farmaci.

D'altra parte è da far presente che vari Autori hanno descritto per i sulfamidici delle azioni secondarie dannose le quali però sono incostanti e in-

frequenti ed hanno bisogno di particolari condizioni non ancora precisate per potersi manifestare.

Tra le azioni dannose riferibili ai sulfamidici noi ricordiamo, come le più importanti, quelle relative al sistema nervoso (neuriti, disturbi mentali vari) alla crasi sanguigna (acidosi, cianosi da solfo e metaemoglibinemia, azioni varie sui leucociti e sugli eritrociti) al fegato (insufficenza, degenerazioni, atrofia) alla cute (dermatiti) al rene, alla spermatogenesi, ecc.

Indubbiamente quella che fra tutte le azioni secondarie dannose descritte maggiormente preoccupa i medici pratici, e per tanto è degna della più grande considerazione, è l'azione esplicata a carico dei leucociti.

Molti clinici parlano oggi con una certa frequenza e insistentemente di leucopenia, di granulocitopenia, di neutropenia ed anche di agranulocitosi da derivati sulfamidici in base a particolari casi clinici capitati alla loro osservazione. Tali evenienze, e specialmente l'agranulocitosi che è la forma più grave e più temibile, sono però in pratica rare ad osservarsi, purtuttavia esse gettano una particolare ombra sulla terapia sulfamidica limitandone le indicazioni, facendo abbassare la posologia e intralciando le cure d'attacco, massive (a forti dosi) che sono quelle che dànno i risultati più brillanti.

Di contro, le ricerche sperimentali fatte sistematicamente sugli animali da laboratorio e sull'uomo nella più gran parte sono negative per ciò che riguarda l'azione dei derivati sulfamidici sulla serie bianca circolante e sul midollo osseo, mentre in minima parte accennano (senza poter fissare in maniera definitiva l'entità del fenomeno) a lievi alterazioni che, d'altro canto, non permettono alcuna conclusione probativa a riguardo o comunque riferibile ai casi clinici descritti

Pertanto è oggi difficoltoso stabilire se in realtà esiste un'azione dei sulfamidici sui leucociti, di che natura essa sia, se essa è costante od occasionale, quali possono essere i fattori concausali determinanti il fatto occasionale ecc.

Date queste premesse non abbiamo ritenuto di fare cosa inutile il riprendere in esame la questione eseguendo una serie di ricerche sistematiche allo scopo di portare un contributo all'interessante argomento.

Come animale da esperimento è stato utilizzato esclusivamente il coniglio. Illustreremo volta per volta nei diversi gruppi di ricerche, quando se ne presenterà l'occasione, le tecniche sperimentali seguite.

Il derivato sulfamidico utilizzato nelle esperienze riportate nel presente lavoro è stato il piridin-sulfamide o 2-sulfanilamidopiridina (Tioseptale Farmaceutici Italia).

Si è scelto questo derivato fra gli innumerevoli esistenti in commercio sia perchè esso è uno dei prodotti più largamente adoperati in pratica, data la sua netta superiorità terapeutica specie nelle forme infettive polmonari, sia perchè, a differenza degli altri derivati, si trova anche sotto forma iniettabile per via parenterale, il che ci avrebbe permesso d'instaurare delle ricerche comparative tra la via gastrica e quella parenterale.

Quest'ultimo fatto assume una particolare importanza se si pensa che alcuni AA. ritengono che le condizioni del tubo gastro-enterico possono rappresentare un fattore di notevole importanza nel determinismo dei fenomeni tossici da sulfamidici relativi al sangue.

Prima di passare all'esposizione delle nostre ricerche sperimentali, desi-

deriamo riportare brevemente le notizie bibliografiche inerenti all'argomento in questione.

RICERCHE BIBLIOGRAFICHE.

Domagk (1-2) sin dal 1935, sperimentando sul coniglio, riferisce che il Prontosil e il Neoprontosil (rispettivamente: 4-sulfonamido-2-4-diamminoazobenzene e Na-4-sulfonamidofenil-2-azo-7-acetilamino-1-idrossinaftalene-3-6-disulfsulfonato somministrati per os alla dose di gr. 0,1-0,2 per 14 giorni) non esplicano alcuna azione sul sangue e che il numero dei leucociti non subisce variazioni.

Hageman (3) nel 1937 osserva che in topi trattati con Neoprontosil per 14 giorni si trova nel midollo osseo un elevato numero di eosinofili ciò che secondo l'A. starebbe ad indicare una risposta a tipo allergico.

Nello stesso anno Finklestone, Sayliss, Paine e Patrick (4) affermano che il numero dei reticulociti rimane costante nel coniglio trattato anche con dosi molto alte di sulfanilamide (p-aminobenzensulfonamide gr. 1-2 pro die) però compaiono in circolo cellule abnormi e corpuscoli rossi nucleati.

Marshall, Cutting e Emerson (5) nel 1938 non trovano alcuna modificazione nel quadro ematologico in cani e conigli che furono trattati per 4-5 giorni con dosi fortissime di sulfanilamide (gr. 4-6 pro kilo di peso corporeo).

Kreutzmann e Carr (6) hanno osservato nel 1938 che dosi moderate di Neoprontosil (gr. 0,25 pro kilo) somministrate al coniglio per un periodo di 21 giorni non modificano il numero totale degli elementi cellulari del sangue periferico però si nota un aumento dei granulociti eosinofili e delle cellule punteggiate. Questi AA. ritengono in base a queste ricerche che i sulfamidici deprimano lievemente il midollo osseo.

Per una mancanza di azione sulle cellule bianche del sangue periferico concludono anche Molitor e Robinson (7) sperimentando coi sulfamidici sul cane, Rimınton (8) sul ratto e Wien (9) sul ratto sul gatto e sul cane.

Osgood e Brownlee (10) d'altra parte affermano che concentrazioni di sulfanilamide 1:1000 non hanno effetto sulle culture di cellule del midollo osseo umano per un periodo di otto giorni.

Unshelm e Hofmann (46) sperimentando su cani notano che la iperleucocitosi determinata da ascessi da fissazione (olio di trementina) non viene modificata da contemporanea somministrazione di Prontosil.

Nel 1936 Frankl (47) trova che la terapia prontosilica in un paziente adulto non febbricitante porta ad un abbassamento del numero dei leucociti.

Sull'uomo Campbell (11) studiò il comportamento dei leucociti in 10 pazienti trattati con sulfanilamide ma non osservò in nessuno chiari e significativi cambiamenti riferibili alla droga. Volendo sottilizzare si potrebbe ammettere un lieve aumento dei reticulociti e quindi concludere per una blanda stimolazione del midollo osseo per dosi moderate di sulfamidici.

Al contrario Bigler (12) e collaboratori, in base a ricerche praticate su 33 pazienti, concludono che i sulfamidici, mentre non variano la percentuale emoglobinica, il numero degli eritrociti e quello delle piastrine, sembrano causare una depressione dei leucociti tale da esser capace di fare sviluppare una leucopenia. Infatti tutti questi pazienti alla guarigione presentavano abbassato il numero totale dei leucociti, tranne 3 casi, mentre due

presentavano leucopenia vera e propria. In ogni caso la proporzione dei leucociti polimorfonucleati non era alterata.

Long e Blss (13) però ritengono che la conclusione a cui arriva Bigler non è confermata dai dati che questo A. riporta, infatti solo in tre pazienti la conta dei leucociti era inferiore a 5000 e in nessuno cadeva al di sotto di 4800. È da far presente inoltre che Bigler stesso scrive che « i granulociti si sono ridotti in proporzione alle altre cellule » e che « nella maggioranza dei casi la formula differenziale di Shilling riflette ciò che si potrebbe considerare la guarigione dell'infezione ».

Britton e Hawkins (14) hanno studiato i cambiamenti apportati dalla terapia sulfanilamidica (gr. 21 per 14 giorni) sul sangue di 50 pazienti di ambulatorio. Questi individui avevano un numero normale dei leucociti prima dell'inizio del trattamento. In 23 di essi si manifestò una transitoria moderata leucopenia polimorfocellulare durante il periodo del trattamento, e 22 di essi mostrarono una monocitosi. Non vi furono relazioni fra le altre manifestazioni tossiche prodotte dal farmaco e le variazioni nel numero dei leucociti. In alcuni pazienti però i rashes cutanei furono accompagnati da eosinofilia.

Long e Bliss (13) hanno ricercato l'effetto della sulfanilamide sul numero dei globuli bianchi in 408 pazienti che erano colpiti dalle più varie infezioni e che vennero curati con i sulfamidici nel Johns Hopkins Hospital. Ad eccezione di un paziente in cui si sviluppò un'angina agranulocitica nel corso della terapia e di un altro che fu ricoverato perchè sofferente di agranulocitosi sviluppatasi in corso di terapia sulfamidica, nessun mostrò significativi cambiamenti nel numero dei globuli bianchi che potessero essere attribuiti ad effetto tossico della droga. L'analisi delle conte dei leucociti in questi pazienti mostrò che come risultato della terapia sulfamidica vi era in definitiva una tendenza delle cifre elevate a tornare nei limiti normali più presto di quello che non ci si sarebbe aspettato se i pazienti non fossero stati trattati con la sulfanilamide. Però, dato che questi cambiamenti nel numero dei leucociti avvenivano insieme alla caduta della temperatura e ad altri segni di miglioramento delle condizioni del paziente, diventa evidente che il rapido ritorno dei globuli bianchi al normale era solo un indizio che l'infezione era stata posta sotto l'azione chemioterapica.

Comprova ciò anche il fatto che in pazienti in cui esisteva leucopenia come risposta tossica all'infezione (tipo maltese), i leucociti generalmente ritornano alla norma e perfino aumentano quando l'infezione è stata messa sotto il controllo della terapia sulfamidica. Secondo Long e Bliss non furono mai notati notevoli cambiamenti nella conta differenziale. Questi AA. pertanto concludono che la sulfanilamide non esplica azione diretta sui leucociti. Si hanno invece azioni indirette in quanto il farmaco cura l'infezione, e i leucociti variano per l'avvenuta guarigione o per il miglioramento, ma non per l'azione del sulfamide.

Queste conclusioni che Long e Bliss ricavano per la sulfanilamide, valgono anche per i pazienti che hanno ricevuto Prontosil, Neoprontosil, sulfanildimetilsulfanilamide, sulfanilsulfanilamide, e sulfopiridina, come pare dalle osservazioni di Colebrook e Kenny (15) Lohe e Wawersig (16), O' Crowley, James e Sutton (17).

Barbeillion e Nicolaidis (50) invece sperimentando su 48 casi di uretrite

blenorragica affermano di aver osservato con la cura sulfanilamidica alterazioni della formula leucocitaria su tutti i pazienti.

Queste sono le conclusioni raggiunte sperimentando sugli animali e sull'uomo in condizioni normali e patologiche. Da esse sembrerebbe risultare che di regola i sulfamidici non hanno alcuna particolare azione sui leucociti.

In contrasto con questi dati sperimentali esistono già diverse osservazioni cliniche relative a forme di agranulocitosi comparse durante la terapia sulfamidica.

Certo che l'agranulocitosi è un'evenienza rarissima in proporzione all'enorme numero di pazienti trattati con sulfamidici, però data la sua gravità essa ha preoccupato e seguita a preoccupare seriamente i clinici.

Noi riportiamo alcuni casi di agranulocitosi per passare poi a considerarli complessivamente.

Caso I. — Uomo di 61 a. sofferente da dieci anni di porpora trombopenica, al quale per una pielocistite furono somministrati 79 gr. di Prontosil in 5 settimane. Insorse una polmonite, febbre con difficoltà ad inghiottire e quasi completa scomparsa dei neutrofili. Sopravvenne morte (Borst 18).

Caso II. — Uomo di 53 a. con reumatismo acuto il quale ricevette gr. 54 di sulfanilamide in 18 giorni. Quattro giorni dopo la fine del trattamento si sviluppò un'agranulocitosi completa seguita da morte (Young 19).

Caso III. — Uomo di 20 a. con reumatismo acuto e probabile endocardite batterica il quale ricevette 54 gr. di p-benzilaminobenzensulfonamido (proseptazina) in 18 giorni. Due giorni dopo apparve un'ulcerazione faringeale e i leucociti caddero a 300. Seguì la morte (Modell 20).

Caso IV. — Donna di 54 a., sofferente di endocardite batterica subacuta, la quale ricevette 47 gr. di sulfamide in 6 settimane e morì in seguito ad agranulocitosi (Plumer 21).

Caso V. — Uomo di 63 a., sofferente di pielite il quale fu trattato con Prontosil in principio e poi con sulfanilamide. Al 18° giorno del trattamento si sviluppò un'agranulocitosi mortale (Gompertz Groen e De Vries 22).

Caso VI. — Donna di 22 a., affetta da moderata tossiemia preeclamptica, la quale al 2° giorno dopo il parto presentò un'infezione locale uterina, per cui per un periodo di 17 giorni ricevette 78,5 gr. di Prontosil e sulfanilamide. Al 24° giorno i leucociti erano caduti a 1500 e il giorno di poi a 450 con pochi leucociti polimorfonucleati, la morte avvenne in 30ª giornata (Brown 23).

Caso VII. — Donna di 39 a., con colite da bacillo di Flexner la quale ricevette 94,5 gr. di sulfanilamide in 3 settimane e che presentò una caduta dei leucociti fino a 2000 col 2 % di polinucleati, che poi si aggravò fino a raggiungerne 444. Il trattamento con pentanucleotide e Campolon fu seguita da guarigione (Yenning e Southwell-Sander 24).

Caso VIII. — Uomo di 19 a., affetto da sifilide e gonorrea, per la quale ricevette 47,5 gr. di sulfanilamide in 17 giorni in più ebbe 4 iniezioni di bivatol e 2 di sulpharsphenamina. Comparve agranulocitosi, la guarigione della quale seguì ad una trasfusione ed alla somministrazione di carbone vegetale attivato (Touraine ecc., 25).

Caso IX. — Bambina di 14 a., operata per idronefrosi rottasi dopo un trauma, la quale dopo tre settimane presentò ipertermia e orine ricche in batteri e leucociti polinucleati. Furono somministrati per 25 giorni gr. 0,9 di Prontosil *pro die*. Alla fine di questo periodo i leucociti erano caduti a 5800 per cc. con una completa assenza dei polinucleati, e gli eritrociti erano 2.800.000 per mc. Trasfusioni sanguigne e ferro portarono alla guarigione (Soedjono 26).

Caso X. — Uomo di 32 a., affetto da ulcera cronica peniena il quale ricevette 56,6 gr. di sulfanilamide in 21 giorni. Si manifestò leucopenia seguita da angina agranulocitica e morte (Schwartz ecc., 27).

Caso XI. — Uomo di 22 a., con gonorrea acuta al quale furono dati 38 gr. di sulfanilamide in breve tempo. Comparve agranulocitosi e seguì morte (Berg e Holtzman 28).

Caso XII. — Uomo di 22 a., con gonorrea trattato con 23,6 gr. di sulfanilamide nel periodo di 7 giorni. I suoi leucociti caddero dapprima a 3500 poi fino a 650 per mmc. poco prima della morte (O' Connel 29).

Caso XIII. — Donna di 35 a., sofferente di artrite reumatica la quale ricevette gr. 28,8 di sulfanilamide in 32 giorni. A questo tempo i leucociti caddero a 450 per mmc. senza polinucleati. Con il pentonucleotide si ottenne la guarigione (Mc Guire e Mc-Guire 30).

Caso XIV. — Donna partoriente la quale ricevette 60 gr. di sulfanilamide in 3 settimane. Seguì anemia acuta e caduta dei polinucleati nella formula leucocitaria fino al 12 %. L'interruzione del sulfamidico il Campolon e il ferro portarono alla guarigione (Bayer Products 31).

Caso XV. — Ragazza di 18 a., con bartolinite acuta a cui furono somministrati 18 gr. di sulfanilamide in 19 giorni. I leucociti scesero da 10.600 a 2400 con completa assenza dei polinucleati (Allen e Short 32).

Oltre questi 15 casi riassunti schematicamente, nella letteratura sono riferiti altri casi quali quelli di Hohmann (33), Alpert e Forbes (34), Bresgen (35), Culbreath (36), Johnston (37), Johnston (38), Yones e Miller (39), Coxon e Forbes (40), Schwentker (41).

Long e Bliss (13) riportano 3 casi di neutropenia e 5 di agranulocitosi in pazienti che avevano ricevuto sulfamide Uno di questi casi riguardava un ragazzo sofferente di mastoidite da streptococco emolitico e di un'adenite cervicale nel quale ogni volta che si tentava di stabilire una terapia sulfamidica si osservava una brusca caduta dei granulociti e in specie dei neutrofili.

Tre delle 5 agranulocitosi si svilupparono in donne e in tutti la sindrome fu notata o al 18° giorno di trattamento o dopo.

Da questi 5 casi uno prese Neoprontosil e sulfanilamide, tre sulfanilamide soltanto e uno solfopiridina. Tre di questi pazienti presentarono la complicanza quando erano già ricoverati in ospedale: essi guarirono; gli altri due erano già sofferenti di agranulocitosi all'atto del ricovero: essi vennero a morte. Nessuno dei 5 casi presentò anemia notevole; quattro di essi presentarono un angina più o meno grave.

In aggiunta ai casi riportati si ricordano due casi di grave leucopenia a carico dei leucociti polimorfonucleati dopo trattamento con Prontosil e sulfanilamide descritti da Trumper (42). I leucociti aumentarono dopo la sospensione della terapia sulfamidica.

Di recente Levi (44) ha descritto un caso di aleucia emorragica in un paziente sofferente di angina influenzale e trattato con gr. 7,5 di sulfanilamide in 5 giorni. Questo paziente, che già aveva i segni della sindrome, si aggravò bruscamente con l'ingestione del sulfamidico. Esso fu salvato con la trasfusione di sangue di frebbricitante.

Ricordiamo inoltre che altri casi di agranulocitosi sono stati descritti da Pringle, Dockeray e Mitcheri (45), Helge e Mjre (51), Erskine e Royde (52), Tzanck e Arnous (53) Carr (54) Shecket e Price (55).

Dall'insieme dei casi clinici di agranulocitosi riportati risulta che questa grave sindrome può comparire durante la somministrazione di uno qualsiasi dei sulfaidici conosciuti (Prontosil, Neoprontosil, sulfanilamide, benzilsulfanilamide o septazina, sulfanildimetilsufanilamide o uliron, sulfopiridina o M. B. 693 ecc.) spesso associata ad angina faringea.

L'agranulocitosi non è in rapporto con l'età, il sesso, la malattia del paziente nè con la dose somministrata; sembra invece, e ciò è di sommo intesesse, che essa compaia quando il sulfamidico venga somministrato per un lungo periodo di tempo (14-30 giorni). Solo questo dato è a comune nei casi di agranulocitosi riferiti. Ben si comprende che in base a queste osservazioni non si può affatto concludere per la parte che i sulfamidici giuocano nel determinismo di tale sindrome. Secondo alcuni AA., come, ad esempio, Dustin (43), i casi di agranulocitosi citati nella letteratura non sono addebitabili ai sulfamidici ma ad altre sostanze tossiche somministrate contemporaneamente, o a fatti infettivi.

Certo è che non abbiamo fin'ora alcun serio argomento per deciderci ad ammettere o rigettare una netta e sicura dipendenza dell'agranulocitosi dalla terapia sulfamidica; possiamo solo limitarci a dire che tale sindrome è possibile che capiti durante una cura sulfamidica.

Alcun particolari casi clinici, che sembrerebbero illuminarci a riguardo, sono contraddetti da altri. Così ad esempio Yones e Miller (39) riportano il caso di un paziente che, dopo un periodo di agranulocitosi, fu saggiato per due volte con i sulfamidici e ciascuna volta si sviluppò una chiara e netta neutropenia.

Di contro Long e Bliss (13) affermano di aver trattato un altro paziente, uscito da una forma agranulocitica, con dosi da 0,3 a 3 gr. di sulfamidico senza notare alcun cambiamento dei granulociti. Questi stessi autori riportano inoltre il caso di un paziente in cui l'agranulocitosi si era manifestata durante la terapia sulfamidica e al quale il nuovo inizio della sommistrazione del sulfamidico in dosi terapeutiche non causò un altro episodio di agranulocitosi.

Anche Schwentker (41) ha saggiato gli effetti della sulfanilamide in un paziente che era stato di recente ricoverato per un'agranulocitosi sviluppatasi in corso di terapia con lo stesso farmaco. Pure con dosi abbastanza elevate non solo non si è avuta agranulocitosi ma si è avuta una moderata leucocitosi.

Long e Bliss arrivano a concludere che i sulfamidici non sono capaci di accentuare un'esistente agranulocitosi ma anzi possono essere indicati e riuscire salutari in quei casi in cui l'agranulocitosi sia dovuta a cause estranee. Dal nostro punto di vista, tenendo presente che le esperienze positive hanno un notevole valore mentre quelle negative non hanno alcun significato, dobbiamo riconoscere che, se è vero che non esiste alcuna chiara relazione fra agranulocitosi e sulfamidici, pure in alcuni casi particolari, e per la concomitanza di fattori non ben precisabili, questi farmaci possono determinare le condizioni necessarie per l'insorgenza della sindrome agranulocitica.

Ricerche sperimentali

Gruppo primo. — In un primo gruppo di ricerche noi abbiamo voluto esaminare se la sulfamidopiridina o solfopiridina o piridinsulfamide esplica

una azione sul numero totale dei leucociti circolanti e sulla formula leucocitaria del sangue di coniglio. Per tale ragione abbiamo eseguite delle esperienze somministrando il farmaco al coniglio per via gastrica e per via endomuscolare a dosi varie (dalle terapeutiche alle tossiche) e per periodi di tempo differenti, facendo la conta e la formula dei leucociti prima e dopo il trattamento.

Si è avuto l'avvertenza di prelevare il sangue sempre per puntura cardiaca in maniera da non incorrere in errori dovuti ad alterazioni sanguigne prodotte da irritazioni, spremiture, infiammazioni dei tessuti periferici come può capitare quando, specie negli animali, il prelievo di sangue si fa alla zampa o all'orecchio.

La puntura cardiaca è stata sempre fatta con un sottile ago innestato ad una siringa da tubercolina. Raggiunto il ventricolo sinistro il sangue fluiva nella siringa e sollevava il pistone: quando si era raccolto all'incirca mezzo cc. si ritirava l'ago, si versava il sangue in una capsula e si aspirava nella pipetta tarata; quindi, dopo opportuna diluizione con soluzione emollizzante gli eritrociti, si eseguiva la conta nella camera o cellula di Thoma-Zeiss. Contemporaneamente con lo stesso sangue si eseguivano alcuni strisci che venivano poi fissati o colorati col metodo di May-Grünwald-Giemsa e servivano per la ricerca della formula leucocitaria.

Tutti gli animali furono tenuti digiuni prima di fare la puntura cardiaca.

Facciamo presente che secondo Gautrelet (48) il coniglio ha normalmente all'incirca 13.000 leucociti per mmc. Secondo le *Tabulae biologicae* (49) di media i leucociti nel coniglio sarebbero 8150 di cui 4115 neutrofili, 81,5 eosinofili, 203,7 basofili, 12,2 monociti, 855,7 grossi linfociti, 2852 piccoli linfociti e 28,5 forme di passaggio.

Riportiamo brevemente i risultati raggiunti:

Coniglio A di kg. 2, controllo. Dal giorno 19 aprile 1940 al giorno 23 aprile 1940 fu eseguito quotidianamente un sondaggio gastrico col quale venne somministrata acqua di fonte in quantità uguale a quella usata per veicolare il farmaco negli animali trattati con piridinsulfamide.

Il giorno 23 aprile 1940 l'animale pesava kg. 2,090.

Leucociti: prima del trattamento: 16.600; dopo il trattamento: 16.000; differenza: — 600, diminuzione percentuale 3,6 %.

Formula leucocitaria:

prima del tratt.	dopo il tratt.	differenze	aumenti e diminuzioni percentuali
N. 5644	N. 5760	N. + 116	+ 2,05 %
E. 332	E. 640	E. + 308	
B. —	B. 640	B. + 640	
L. 10292	L. 8960	L. — 1332	— 12 %
M. 332	M. —	M. — 332	

Coniglio B di kg. 1,755, controllo. Dal giorno 2 aprile 1940 al giorno 6 aprile 1940 fu eseguito quotidianamente un sondaggio gastrico col quale venne somministrata acqua di fonte in quantità uguale a quella adoperata per veicolare il farmaco nei conigli trattati. Il giorno 6 aprile 1940 l'animale pesava kg. 1,845.

Leucociti: prima del trattamento: 10.000; dopo il trattamento: 10.800; differenza: + 800; aumento percentuale: 8 %.

Formula leucocitaria:

prima del tratt.	dopo il tratt.	differenze	aumenti e diminuzioni percentuali
N. 5400	N. 5292	N. — 108	— 2 %
E. —	E. 324	E. + 324	
B. —	B. —	B. —	
L. 4000	L. 4536	L. + 536	+ 13,4 %
M. 600	M. 648	M. + 48	

Coniglio C di kg 1,970 controllo. Dal giorno 20 marzo 1940 al giorno 26 marzo 1940 fu eseguito quotidianamente un sondaggio gastrico col quale venne somministrata acqua di fonte nelle solite proporzioni. Il giorno 26 marzo 1940 l'animale pesava kg. 1,665.

Leucociti: prima del trattamento: 13.000; dopo il tratt.: 13.000; differenza: 0.

La formula leucocitaria dopo il trattamento era la seguente:

N.: 6240; E.: —; B.: —; L.: 6630; M.: 130.

Coniglio D di kg. 1,770 controllo. Dal giorno 27 febbraio 1940 al giorno 3 marzo 1940 furono iniettati endomuscolo quotidianamente cc. 3 di soluzione fisiologica sterile (pari alla quantità di veicolo usata per solubilizzare 1 gr. di piridinsulfamide).

Leucociti: prima del tratt.: 11.800; dopo il tratt.: 12.000; differenza: + 200; aumento percentuale: 1,6 %.

Coniglio E di kg. 2,050 trattato. Dal giorno 20 marzo 1940 al giorno 26 marzo 1940 (7 somministrazioni) fu trattato quotidianamente mediante sondaggio gastrico con gr. 0,10 pro kilo di piridinsulfamide veicolata in circa 75 cc. di acqua di fonte (totale gr. 0,70 pro kilo in 7 giorni). Il 26 marzo 1940 l'animale pesava kg. 2,045.

Leucociti: prima del tratt.: 13.400; dopo il tratt.: 11.000; differenza: — 2400; diminuzione percentuale: 17 %.

Formula leucocitaria dopo il trattamento:

N.: 5500; E.: 220; B.: 660; L.: 4400; M.: 220.

Coniglio F di kg. 1,870 trattato. Dal 19 al 23 aprile 1940 (5 somministrazioni) fu trattato quotidianamente mediante sondaggio gastrico con 0,15 pro kilo di piridinsulfamide in circa 75 cc. di acqua di fonte (totale gr. 0,75 pro kilo in 5 giorni). Il 23 aprile 1940 l'animale pesava kg. 1,950.

Leucociti: prima del tratt.: 13.800; dopo il tratt.: 13.600; differenza: — 200; diminuzione percentuale: 1,5 %.

Formule leucocitarie:

prima del tratt.	dopo il tratt.	differenze	aumenti e diminuzioni percentuali
N. 4416	N. 3536	N. — 880	— 19 — %
E. 276	E. 272	E. — 4	
B. —	B. —	B. —	
L. 8004	L. 9248	L. + 1244	+ 15 %
M. 1104	M. 544	M. — 560	

Coniglio G di kg. 1,770 trattato. Dal 20 marzo 1940 al 26 marzo 1940 (7 somministrazioni) fu trattato quotidianamente mediante sondaggio gastrico con gr. 0,25 pro kilo di piridinsulfamide in circa 75 cc. di acqua di fonte (totale gr. 1,75 pro kilo in 7 giorni). Il 26 marzo 1940 l'animale pesava kg. 1,650.

Leucociti: prima del tratt.: 16.000; dopo il tratt.: 14.600: differenza: — 1400; diminuzione percentuale: — 8,7 %.

La formula leucocitaria dopo il trattamento era la seguente:

N.: 8760; E.: —; B.: 584; L. 4964; M.: 292.

Coniglio H di kg. 1,920 trattato. Dal 19 aprile 1940 al 23 aprile 1940 (5 somministrazioni) fu trattato quotidianamente mediante sondaggio gastrico con gr. 0,30 pro kilo di piridinsulfamide in circa 75 cc. di acqua fontis (totale gr. 1,50 pro kilo in 5 giorni). Il 23 aprile 1940 l'animale pesava kg. 2,000.

Leucociti: prima del tratt.: 13.600; dopo il tratt.: 13.000; differenza: — 600; diminuzione percentuale: — 4,4 %.

Formule leucocitarie:

prima del tratt.	dopo il tratt.	differenze	aumenti e diminuzioni percentuali
N. 4080	N. 5200	N. + 1120	+ 27 %
E. 544	E. —	E. — 544	
B. —	B. —	B. —	
L. 8704	L. 7280	L. — 1424	— 16 %
M. 272	M. 520	M. + 248	

Coniglio I di kg. 1,765 trattato. Dal 20 marzo al 26 marzo 1940 (7 somministrazioni) fu trattato quotidianamente mediante sondaggio gastrico con gr. 0,50 pro kilo di piridisulfamide con circa 75 cc. di acqua fontis (totale gr. 3,5 pro kilo in 7 giorni). Il 26 marzo 1940 l'animale pesava kg 1,612.

Leucociti: prima del tratt.: 14.800; dopo il tratt.: 10.800; differenza: — 4000; diminuzione percentuale: — 27 %.

Formula leucocitaria dopo il trattamento:

N.: 5616; E.: —; B.: —; L.: 4320; M.: 864.

Conigio L di kg 1,650 trattato. Dal 19 aprile 1940 al 23 aprile 1940 (5 somministrazioni) fu trattato quotidianamente mediante sondaggio gastrico con gr. 0,60 pro kilo di piridinsulfamide in circa 75 cc. di acqua fontis (totale gr. 3 pro kilo in 5 giorni). Il 23 aprile 1940 l'animale pesava kg. 1,670.

Leucociti: prima del tratt.: 10.200; dopo il tratt.: 10.000; differenza — 200; diminuzione percentuale: — 1,9 %.

Formule leucocitarie:

prima del tratt.	dopo il tratt.	differenze	aumenti e diminuzioni percentuali
N. 3060	N. 3500	N. + 440	+ 14 %
E. —	E. 200	E. + 200	
B. 204	B. 100	B. — 104	
L. 6930	L. 6200	L. — 730	— 10,5 %
M. —	M. —	M. —	

Coniglio M di kg. 1,750 trattato. Dal 19 aprile 1940 al 23 aprile 1940 (5 somministrazioni) fu trattato quotidianamente o mediante sondaggio gastrico con gr. 1,20 pro kilo di piridinsulfamide in circa 75 cc. di acqua fontis (totale gr. 6 pro kilo in 5 giorni). Il 23 aprile 1940 l'animale pesava kg. 1,750.

Leucociti prima del tratt.: 9200; dopo il trattamento 9000; differenza: — 200; diminuzione percentuale: — 2,1 %.

Formule leucocitarie:

prima del tratt.	dopo il tratt.	differenze	aumenti e diminuzioni percentuali
N. 3680	N. 5040	N. + 1360	+ 36 %
E. 368	E. 180	E. — 188	
B. —	B. 180	B. + 180	
L. 5152	L. 3600	L. — 1552	— 30 %
M. —	M. —	M. —	

Coniglio N di kg. 2,470 trattato. Dal 19 aprile 1940 al 23 aprile 1940 (5 somministrazioni) fu trattato quotidianamente mediante sondaggio gastrico con gr. 1,20 pro kilo di piridinsulfamide in circa 75 cc. di acqua fontis (totale gr. 6 pro kilo in 5 giorni). Il 23 aprile 1940 l'animale pesava kg 2,400.

Leucociti: prima del tratt.: 12.200; dopo il tratt.: 11.000; differenza: — 1200; diminuzione percentuale: — 9 %.

Formule leucocitarie:

prima del tratt.	dopo il tratt.	differenze	aumenti e diminuzioni percentuali
N. 3904	N. 3740	N. — 164	— 4,2 %
E. —	E. 220	E. + 220	
B. —	B. —	B. —	
L. 8052	L. 7040	L. — 1012	— 12 %
M. 244	M. —	M. — 244	

Coniglio O di kg. 1,740 trattato. Dal 2 aprile 1940 al 6 aprile 1940 (5 somministrazioni) fu trattato quotidianamente mediante sondaggio gastrico con gr. 1,50 pro kilo di piridinsulfamide in circa 75 cc. di acqua di fonte (totale gr. 7,5 pro kilo in 5 giorni). Il 6 aprile 1940 l'animale pesava kg. 1,740.

Leucociti: prima del tratt.: 10.000; dopo il tratt.: 10.400; differenza: + 400; aumento percentuale: + 4 %.

Formule leucocitarie:

prima del tratt.	dopo il tratt.	differenze	aumenti e diminuzioni percentuali
N. 7000	N. 7072	N. + 72	+ 1 %
E. —	E. 104	E. + 104	
B. —	B. —	B. —	
L. 2800	L. 2912	L. + 112	+ 4 %
M. 200	M. 208	M. + 8	

Coniglio P di kg. 1, 675 trattato. Dal 2 aprile 1940 al 6 aprile 1940 (5 somministrazioni) fu trattato quotidianamente mediante sondaggio gastrico con gr. 1,50 pro kilo di piridinsulfamide in circa 75 cc. di acqua fontis (totale gr. 7,5 pro kilo in 5 giorni). Il 6 aprile 1940 l'animale pesava kg. 1,600.

Leucociti: prima del tratt.: 10.000; dopo il tratt.: 12.400; differenza: + 2400; aumento percentuale: + 24 %.

Formule leucocitarie:

prima del tratt.	dopo il tratt.	differenze	aumenti e diminuzioni percentuali
N. 5200	N. 8432	N. + 3232	+ 62 %
E. 200	E. 124	E. — 76	
B. —	B. —	B. —	
L. 4000	L. 1860	L. — 2140	— 53,5 %
M. 600	M. 1984	M. + 1384	

Coniglio Q di kg 1,770 trattato. Dal 6 marzo 1940 all'11 marzo 1940 (6 somministrazioni) fu trattato mediante sondaggio gastrico con gr. 1,13 di piridinsulfamide in circa 75 cc. di acqua fontis (totale gr. 6,78 pro kilo in 6 giorni).

Leucociti: prima del tratt.: 12.000; dopo il tratt.: 16.400; differenza: + 4400; aumento percentuale: + 36,6 %.

La formula leucocitaria dopo la somministrazione era:
N.: 11.972; E.: 164; B.: —; L.: 4100; M.: 164.

Coniglio T di kg. 2,000 trattato. Per quattro giorni l'animale vien trattato con gr. 0,5 pro kilo di piridinsulfamide iniettato endomuscolo (totale gr. 2 pro kilo in 4 giorni).

Leucociti: prima del tratt.: 12.000; dopo il tratt.: 9000; differenza: — 3000; diminuzione percentuale: — 25 %.

Coniglio U di kg. 1.880 trattato. Per 5 giorni l'animale è trattato con gr. 0,53 pro kilo di piridinsulfamide iniettato endomuscolo (totale gr. 2,65 pro kilo in 5 giorni).

Leucociti: prima del tratt.: 13.000; dopo il tratt.: 9.000; differenza: — 4000; diminuzione percentuale: — 30,7 %.

Prendendo a considerare nell'insieme i risultati ottenuti nelle ricerche avanti esposte dobbiamo riconoscere che, ad eccezione di qualche animale, tutti gli altri non hanno mostrato nè per dosi terapeutiche nè per dosi tossiche di piridinsulfamide alcuna particolare e costante variazione del numero e della formula dei leucociti circolanti.

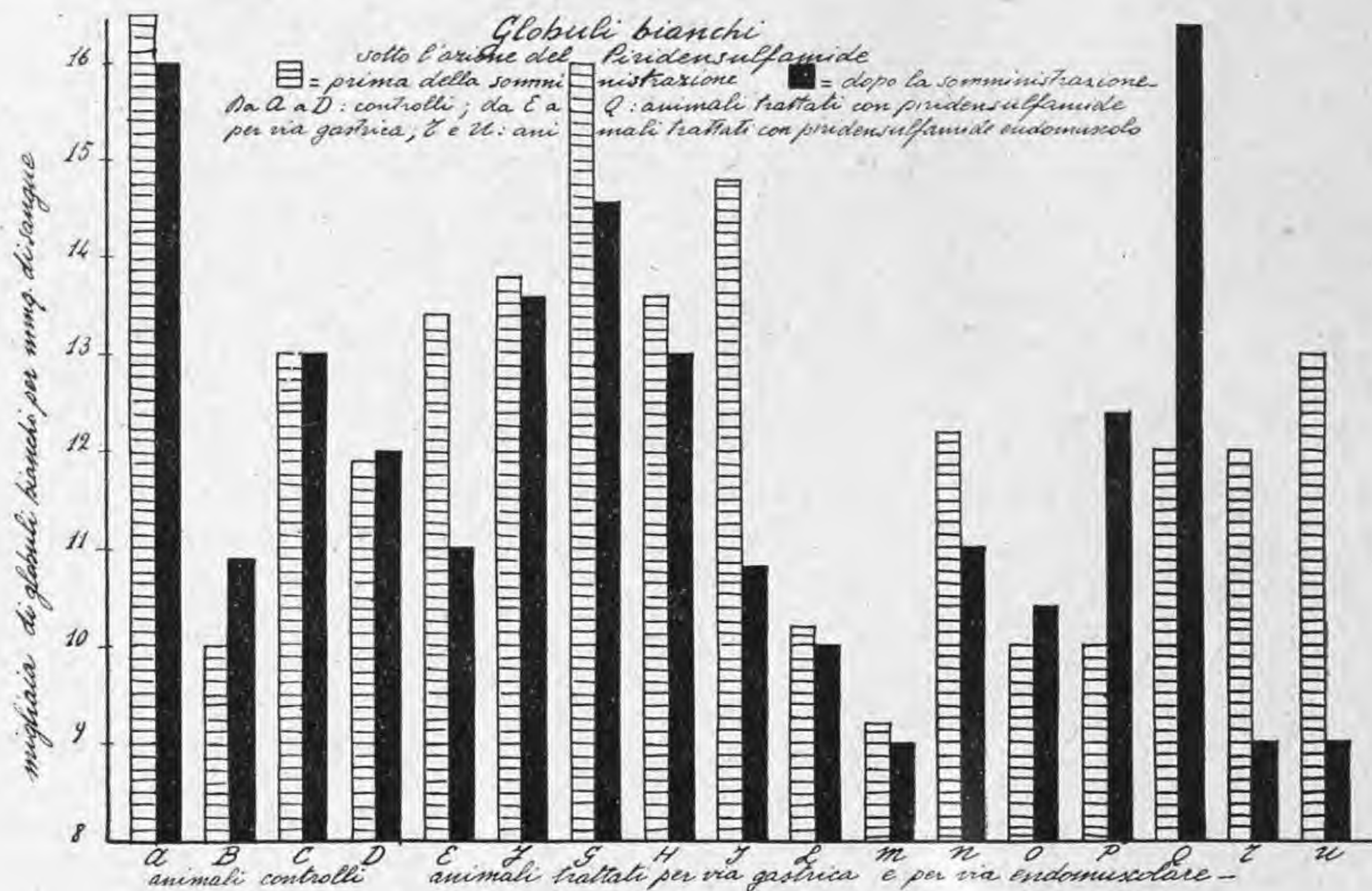



FIG. 1.

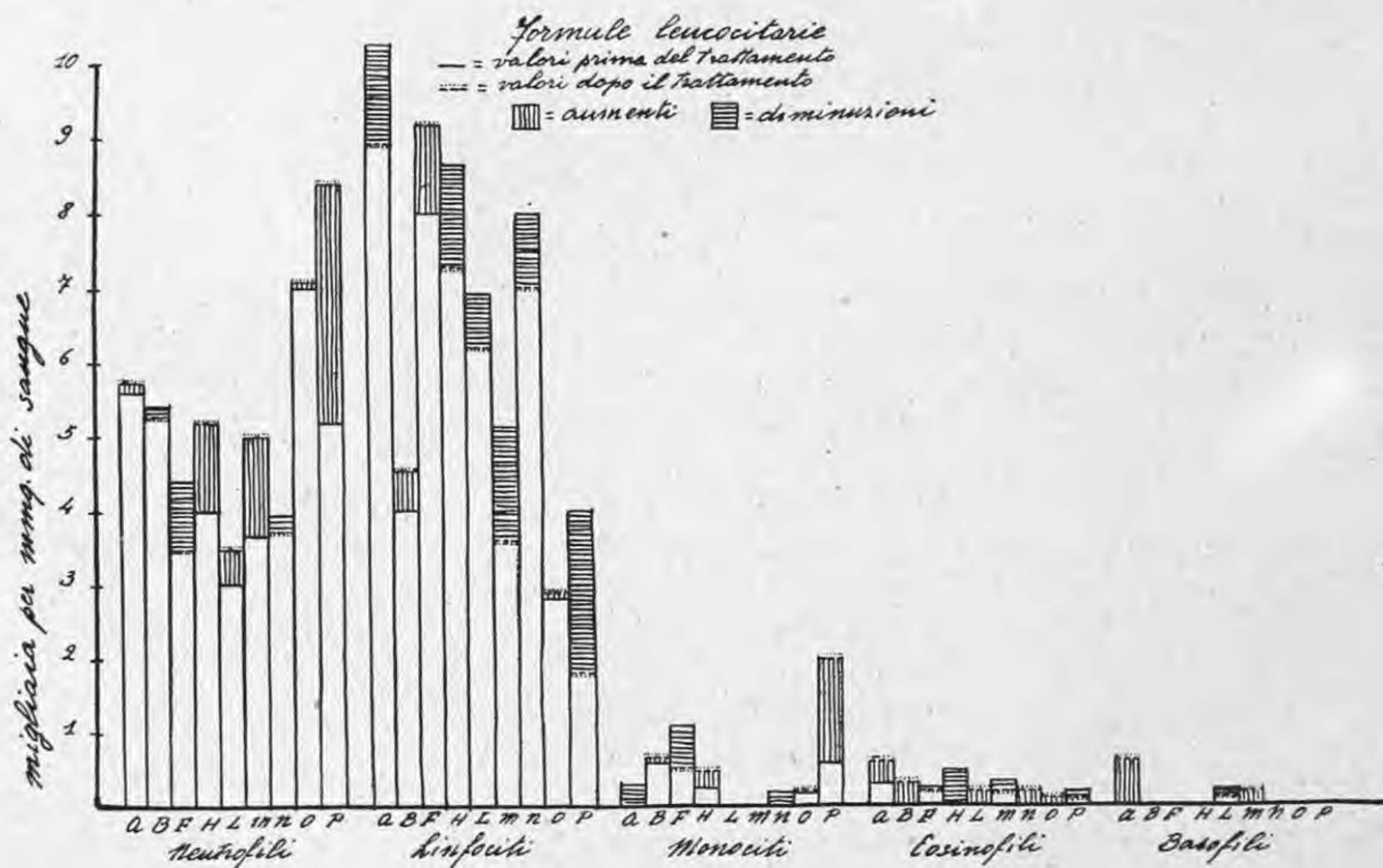



FIG. 2.

Di ciò si può avere conferma osservando le fig. 1 e 2 in cui sono graficamente riassunti i risultati esposti.

Volendo sottilizzare potremmo dire che le dosi più basse sperimentate tendono a diminuire il numero totale dei leucociti mentre quelle più alte ad elevarlo. Inoltre si potrebbe dire che, come conseguenza del trattamento

piridinsulfamidico, sembra che vi sia una tendenza all'aumento dei granulociti neutrofili e insieme una linfocitopenia.

Abbamo messo sotto forma condizionale queste ultime affermazioni perchè i risultati sui cui esse si basano, pur essendo i più frequenti, non sono affatto costanti (vedi figg. 1 e 2) e d'altra parte perchè non è raro nel coniglio vedere simili variazioni del numero dei leucociti e della formula leucocitaria avvenire spontaneamente senza ragione plausibile.

Pertanto concludendo su questa prima serie di ricerche possiamo affermare che di regola la piridinsulfamide non porta a variazioni sicure e degne di nota sui leucociti.

Questa nostra conclusione è in accordo con il maggior numero dei dati clinici e sperimentali riportati nella bibliografia.

Incidentalmente facciamo osservare che il peso corporeo degli animali non ha subito variazioni notevoli e costanti anche per dosi di piridinsulfamide enormemente superiori a quelle terapeutiche.

Gruppo secondo. — Il fatto che la piridinsulfamide non apporta costanti e notevoli variazioni sia al numero totale dei leucociti circolanti sia alla formula leucocitaria non esclude che esso farmaco possa avere un'azione su questi elementi sanguigni. Infatti potrebbe darsi il caso che la pridinsulfamide colpisca i leucociti in maniera più o meno notevole ma che le perdite vengano subito compensate dai serbatoi degli elementi della serie bianca (midollo osseo, milza e ghiandole linfatiche) in maniera che il numero degli elementi circolanti resti costante o vari scarsamente.

In tale evenienza però i serbatoi della serie bianca per compensare gli eventuali deficit verrebbero progressivamente a depauperarsi. Data la grande difficoltà che esiste nell'apprezzare quantitativamente nel midollo osseo e nella milza gli elementi della serie bianca, abbiamo pensato, per risolvere il problema, di agire con stimoli farmacologici in maniera da determinare una specie di spremitura di questi serbatoi e di mobilizzare nel circolo la più gran parte di leucociti disponibili. In tale maniera noi facendo la conta dei leucociti in circolo dopo la spremitura dei serbatoi potevamo avere un'idea più esatta dell'azione della piridinsulfamide, rimanendo in tal modo svelato anche un eventuale depauperamento dei serbatoi.

Tra gli stimoli farmacologici capaci di determinare una spremitura dei serbatoi della serie bianca, quello più indicato ci è sembrato la colchicina. Questo alcaloide infatti è capace di mobilizzare nel coniglio una quantità di leucociti 3 o 4 volte maggiore di quella comunemente circolante. È pertanto uno dei più forti stimoli mobilizzatori di leucociti. Abbiamo preferito questo farmaco ad altri ad azione più debole perchè temevamo che una insufficiente spremitura dei serbatoi, non portasse a variazioni manifeste se il depauperamento di essi era scarso.

Secondo Dixon e Malden (56) la colchicina, dopo un'ora dalla somministrazione sottocute nel coniglio, porta a leucopenia per un immagazzinamento dei leucociti circolanti nei capillari polmonari ed epatici e nel midollo osseo; poi invece il numero dei leucociti nel sangue si accresce progressivamente fino a dare una forte leucocitosi. In questo periodo il midollo osseo appare svuotato dei leucociti, dei mielociti, e delle forme giovani dei granulociti. La iperleucocitosi colchicinica è quasi esclusivamente dovuta ad un

aumento del numero dei granulociti circolanti, però anche il numero dei linfociti può modificarsi nel decorso dell'avvelenamento.

Dunque la colchicina avrebbe la proprietà di abbassare la soglia midollare e far passare in circolo i leucociti contenuti nei depositi. È evidente che in caso di depauperamento dei depositi i leucociti che possono passare in circolo per opera della colchicina saranno minori e quindi la conta di essi nel sangue ci potrà servire per dedurre l'eventuale azione.

In base a questa premessa noi abbiamo eseguito alcune esperienze orientative, dalle quali è risultato in maniera veramente manifesta che il trattamento sulfamidico inibisce la risposta iperleucocitaria alla colchicina.

Riassumiamo qualcuna di queste esperienze:

Coniglio A di kg. 1,775, controllo a cui per 5 giorni consecutivi furono somministrati per sondaggio gastrico 75 cc. di acqua fontis pro die.

Conigio B di kg. 1,740 trattato, a cui per 5 giorni consecutivi furono somministrati per sondaggio gastrico gr. 1,50 di piridinsulfamide pro kilo e pro die sospesi in acqua di fonte.

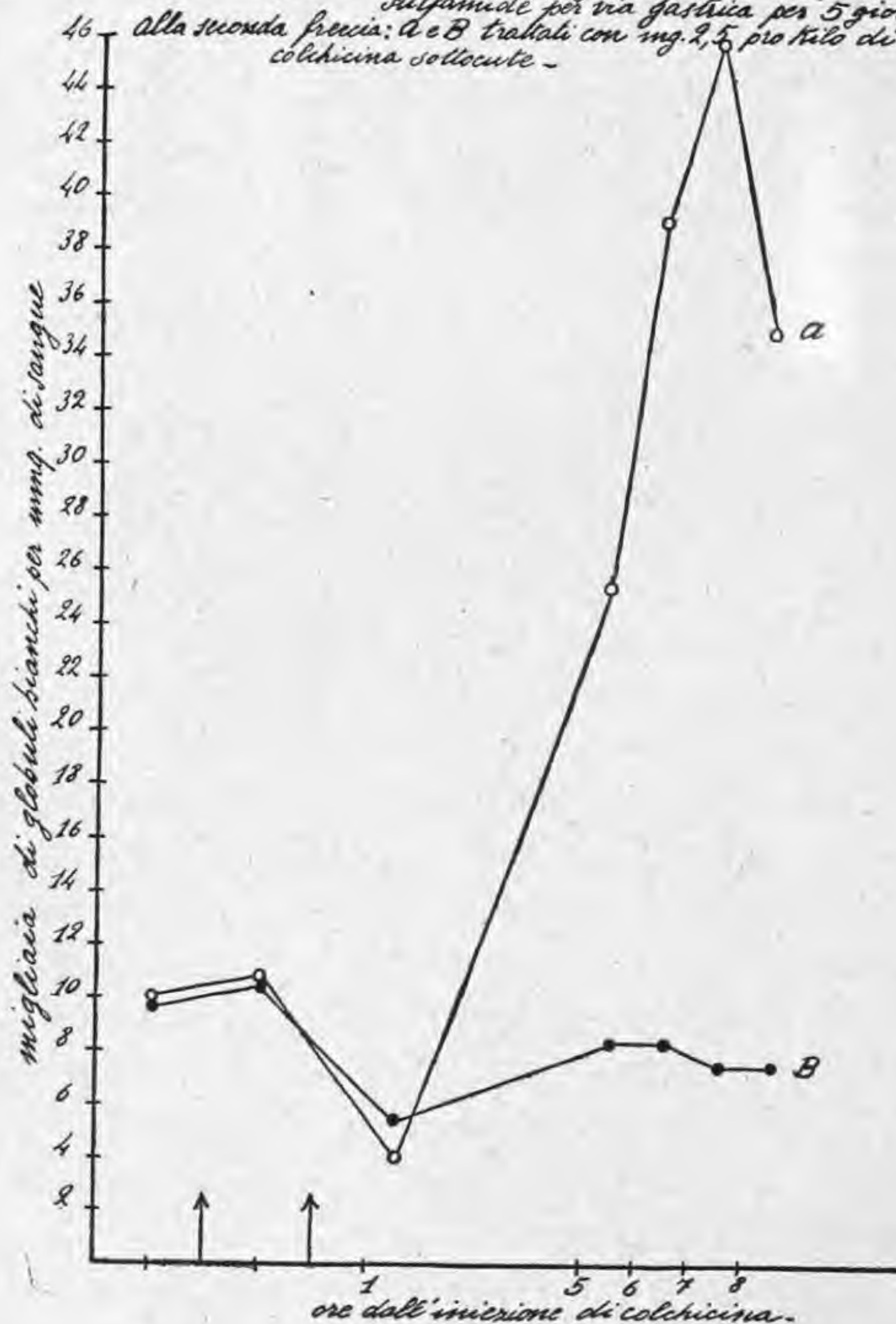



FIG. 3.

Nell'ultimo giorno della somministrazione furono iniettati sottocute sia ad *A* che a *B* mmgr. 2,5 pro kilo di peso corporeo, di colchicina.

Si sono avuti i seguenti valori prima del trattamento sulfamidico:

Coniglio A: leucociti 10.000 (N.: 5400; L.: 4000; M.: 600).

Coniglio B: leucociti 10.000 (N.: 7000; L.: 2800; M.: 200).
Dopo il trattamento sulfamidico e subito prima dell'iniezione di colchicina i valori sono stati:

Coniglio A: kg. 1,845 leucociti 10.800 (N.: 5292; E.: 324; L.: 4536; M.: 648).

Coniglio B: kg. 1,740 leucociti 10.400 (N.: 7072; E.: 104; L.: 2912; M.: 208).
Dopo la somministrazione di colchicina, alle seguenti ore dall'iniezione, abbiamo avuto i valori sottostanti:

ore 1,30: *A*: leuc. 4000 (N.: 800; L.: 3200; M.: 120); *B*: leuc. 5400 (N.: 1080; E.: 216; L.: 3888; M.: 216).
ore 5,30: *A*: leuc. 25.400; *B*: leuc. 8.400.
ore 6,30: *A*: leuc. 39.200; *B*: leuc. 8400.
ore 7,30: *A*: leuc. 46.000 (N.: 34.000; L.: 11.960); *B*: leuc. 7600 (N.: 3800; E.: 152; L. 3648).
ore 8,30: *A*: leuc. 35.000; *B*: leuc. 7600.
Questa prima esperienza è riassunta nella fig. 3.

In un'altra esperienza invece di provare su differenti animali (di cui uno di controllo e l'altro trattato) abbiamo voluto saggiare la risposta iperleucocitaria colchicinica prima e dopo trattamento sulfamidico sullo stesso animale.

Coniglio A di kg. 1,770. Dal giorno 1 al giorno 5 riceve endomuscolo 3 cc. di soluzione fisiologica pro die. Dal giorno 7 al 12 viene trattato per via gastrica con gr. 1,13 pro kilo di piridinsulfamide in acqua di fonte pro die. Dal giorno 14 al 18 l'animale non viene trattato. Nei giorni 5, 13 e 19 s'niettano sottocute mmgr. 2,5 di colchicina pro kilo.

Coniglio B di kg. 1,880. Dal giorno 1 al giorno 5 riceve endomuscolo gr. 0,53 pro kilo di piridinsulfamide (Piridene solubile gr. 1 in 3 cc.) pro die. Dal giorno 7 al 12 e dal 14 al 18 l'animale non viene trattato. Nei giorni 5, 13 e 19 si iniettano sottocute mmgr. 2,5 di colchicina pro kilo.
Nel giorno I, avanti l'inizio delle somministrazioni, si sono avuti i seguenti valori:

Coniglio A: leuc. 11.800.

Coniglio B: leuc. 13.000.
Al giorno 5 dopo il trattamento sulfamidico fatto a *B*, e subito prima dell'iniezione di colchicina i valori sono stati:

Coniglio A: leuc. 12.000.

Coniglio B: leuc. 9000.
Al giorno 5 dopo l'iniezione di cochicina si sono avuti i sottostanti risultati alle seguenti ore dall'iniezione:

ore 2: A: leuc. 6000; B: leuc. 4000.
ore 5: A: leuc. 17.000; B: leuc. 12.800.
ore 6: A: leuc. 20.600; B: leuc. 13.400.
ore 7: A: leuc. 29.000; B: leuc. 10.800.
ore 8: A: leuc. 25.200; B: leuc. 10.000.
ore 9: A: leuc. 27.800; B: leuc. 10800.

Al giorno 13 dopo il trattamento sulfamidico di A e subito prima dell'iniezione di colchicina i valori sono stati:

Coniglio A: leuc. 16.400 (N.: 11.972; E.: 164; L.: 4100; M.: 164).

Coniglio B: leuc. 13.800 (N.: 6762; E.: 276; L.: 6624; M.: 138).
Sempre al giorno 13 alle seguenti ore dopo l'iniezione di colchicina si hanno i valori sottoriportati:
ore 2: A: leuc. 7600 (N.: 3420; L.: 4028; M.: 76); B: leuc. 11.000 N.: 4840; L.: 5940).

ore 5: A: leuc. 6600; B: leuc. 13.800.
ore 6: A: leuc. 3400; B: leuc. 22.000.
ore 7: A: leuc. 13.000 (N.: 8450; L.: 4550); B: leuc. 29.800 (N. 15 794; E.: 298; L.: 13.510; M.: 298).
ore 8: A: leuc. 10.400; B: leuc. 26.800.

Al giorno 19, dopo 6 giorni di riposo, subito prima l'iniezione di colchicina i valori trovati sono stati i seguenti:

Coniglio A: leuc. 8800.
Coniglio B: leuc. 11.650;
Sempre al giorno 19 alle seguenti ore dopo l'iniezine di colchicina si hanno i valori sottoriportati:

ore 2: A: leuc. 6000; B: leuc. 6300.
ore 5: A: leuc. 12.400; B: leuc. 14.000.
ore 6: A: leuc. 16.000; B: leuc. 17.600.
ore 7: A: leuc. 18.400; B: leuc. 18.000.
ore 8: A: leuc. 20.8000; B: leuc. 13.400.

I risultati dell'esperienza avanti riportata sono schematicamente riassunti nella fig. 4.

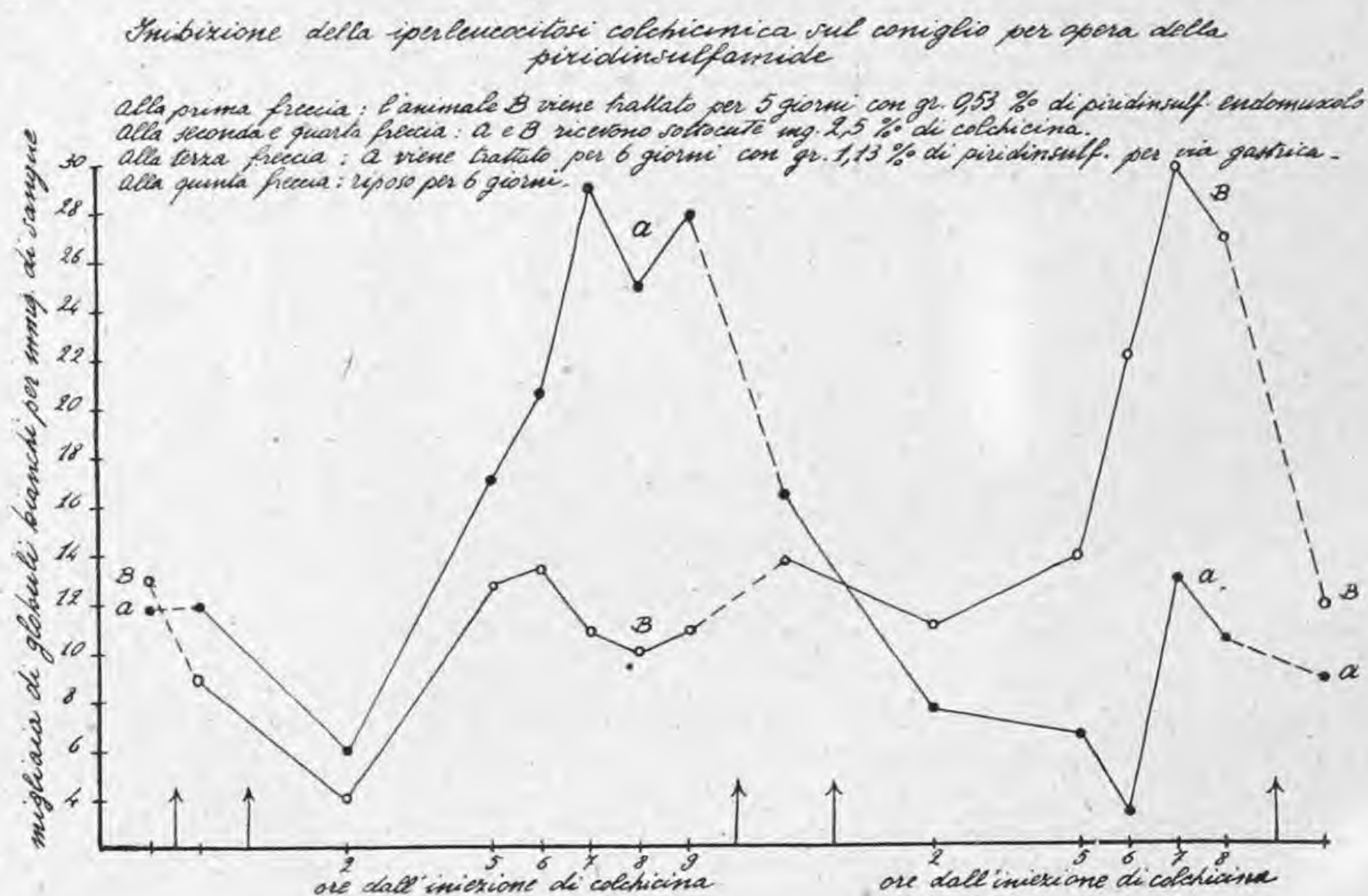



Fig. 4.

Risulta pertanto in maniera evidente che la piridinsulfamide ha la capacità d'inibire la risposta iperleucocitara alla colchicina.

Questo fenomeno che è costante e di notevole intensità si presta a varie considerazioni, ma per ora noi tralasciamo di addentrarci in esse per tornarvi sopra nell'ultima parte del nostro lavoro, dopo aver illustrate le altre serie di esperienze eseguite.

Gruppo terzo. — Dopo aver accertato il fenomeno della inibizione della risposta iperleucocitaria alla colchicina, operata dalla piridinsulfamide, abbiamo voluto precisare per quali dosi di questo ultimo farmaco il fenomeno comparisse. Per tale ragione abbiamo trattato vari animali con dosi progressivamente crescenti di piridisulfamide andando dalle terapeutiche alle tossi-

che mentre tenevamo alcuni animali come controllo. Dopo un certo periodo di giorni di trattamento in tutti gli animali si è iniettata la colchicina e si compilava la curva della risposta iperleucocitaria.

Riassumiamo brevemente i risultati ottenuti:

Animali trattati per via gastrica con la piridinsulfamide:

Coniglio A di kg. 1,755 leucociti 10.000 (N.: 5400; L.: 4000; M.: 600). Per 5 giorni viene trattato per via gastrica con circa 75 cc. di acqua di fonte pro die (controllo). La mattina del 5° giorno, poco dopo l'ultimo trattamento, i leucociti sono 10.800 (N.: 5292; E.: 324; L.: 4536; M.: 648). Nella mattina del 5° giorno s'iniettano mmgr. 2,5 di colchicina pro kilo sottocute avendo i seguenti valori alle seguenti ore dopo l'iniezione:

ore 1,30: leuc. 4000 (N.: 800; L.: 3200; M.: 120).
ore 5,30: leuc. 25.400.
ore 6,30: leuc. 39.200.
ore 7,30: leuc. 46.000 (N.: 34.040; L.: 11.960).
ore 8,30: leuc. 35.000.

Coniglio B di kg. 2 leucociti 16.600 (N.: 5644; E.: 332; L.: 10.292; M.: 332). Per 5 giorni vien trattato per via gastrica con circa 75 cc. di acqua di fonte pro die (controllo). La mattina del 5° giorno poco dopo l'ultimo trattamento i leucociti sono 16.000 (N.: 5760; E.: 640; B.: 640; L.: 8960). Nella mattinata del 5° giorno s'iniettano mmgr. 2,5 di colchicina pro kilo sottocute avendo i seguenti valori alle seguenti ore dopo l'iniezione:

ore 1: leuc. 9400 (N.: 1180; E.: 188; B.: 188; L.: 7144).
ore 5: leuc. 17.000 .
ore 6: leuc. 28.000 .
ore 7: leuc. 20.000 (N.: 16.800; L.: 3200).
ore 8: leuc. 21.000 .

Dai numerosi controlli eseguiti abbiamo riportato solo questi due scegliendo la massima (conglio A) e la minima (coniglio B) risposta iperleucocitaria alla colchicina in animali normali.

Coniglio C di kg. 1,870 leucociti 13.800 (N.: 4416; E.: 276; L.: 8004; M. 1104). Per 5 giorni viene trattato per via gastrica con gr. 0,15 di piridinsulfamide pro kilo e pro die in circa 75 cc. di acqua fontis. La mattina del 5° giorno poco dopo l'utimo trattamento i leucociti sono 13.600 (N. 3536; E.: 272; L. 9248; M. 544). Nella stessa mattina s'iniettano sottocute mmgr. 2,5 di colchicina pro kilo avendo i seguenti valori alle seguenti ore dopo l'iniezione:

ore 1: leuc. 6200 (N.: 1736; E.: 124; L.: 4216; M.: 124).
ore 5: leuc. 11.800.
ore 6: leuc. 15.600.
ore 7: leuc. 14.400 (N.: 9504; L.: 4896).
ore 8: leuc. 18.000.

Coniglio D di kg. 1,820 leucociti 13600 (N.: 4080; E.: 544; L.: 8704; M.: 272). Per 5 giorni vien trattato per via gastrica con gr. 0,30 di piridinsulfamide pro kilo e pro die in circa 75 cc. di acqua di fonte. La mattina del 5° giorno poco dopo l'ultimo trattamento i leucociti sono 13.000 (N.: 5200; L.: 7280; M.: 520). In mattinata s'iniettano sottocute mmgr. 2,5 di colchicina pro kilo con i seguenti valori alle seguenti ore dopo l'iniezione:

ore 1: leuc. 4200 (N.: 840; E.: 84; L.: 3276).
ore 5: leuc. 10.800.
ore 6: leuc. 19.200.
ore 7: leuc. 7600 (N.: 3572; E.: 76; B.: 76; L.: 3724; M.: 152).
ore 8: leuc. 10.800.

Coniglio E di kg. 1,650 leucociti 10.200 (N.: 3060; B.: 204; L.: 6930). Per 5 giorni viene trattato per via gastrica con gr. 0,60 di piridinsulfamide pro kilo e pro die in circa 75 cc. di acqua di fonte. La mattina del 5° giorno poco dopo l'ultimo trattamento i leucociti sono 10.000 (N.: 3500; E.: 200; B.: 100; L.: 6200). Sempre nella mattinata del 5° giorno s'iniettano sottocute mmgr. 2,5 pro kilo di colchicina con i seguenti valori alle seguenti ore dopo l'iniezione:

ore 1: leuc. 6000 (N.: 1760; E.: 60; B.: 60; L.: 4140; M.: 60).
ore 5: leuc. 10400.
ore 6: leuc. 9200.
ore 7: leuc. 7400 (N.: 3034; E.: 148; L.: 4070; M.: 148).
ore 8: leuc. 10.000.

Coniglio F di kg. 1,750 leucociti 9200 (N.: 3680; E. 368; L.: 5152). Per 5 giorni viene trattato per via gastrica con gr. 1,20 di piridinsulfamide pro kilo e pro die in circa 75 cc. di acqua di fonte. La mattina del 5° giorno poco dopo l'ultimo trattamento i leucociti sono 9000 (N.: 5040; E.: 180; B.: 180; L.: 3600). Sempre nella mattinata del 5° giorno s'iniettano sottocute mmgr. 2,5 pro kilo di colchicina avendo i seguenti valori alle seguenti ore dopo l'iniezione:

ore 1: leuc. 3200 (N.: 864; E.: 64; B.: 32; L.: 2240).
ore 5: leuc. 8400.
ore 6: leuc. 6800.
ore 7: leuc. 6400 (N.: 2324; B.: 64; L.: 3968; M.: 64).
ore 8: leuc. 5400.

Coniglio H di kg 1,740 leucociti 10.000 (N.: 7000; L.: 2800; M.: 200). Per 5 giorni viene trattato per via gastrica con gr. 1,50 di piridinsulfamide pro kilo e pro die sospesi in circa 75 cc. di acqua di fonte. La mattina del 5° giorno poco dopo l'ultimo

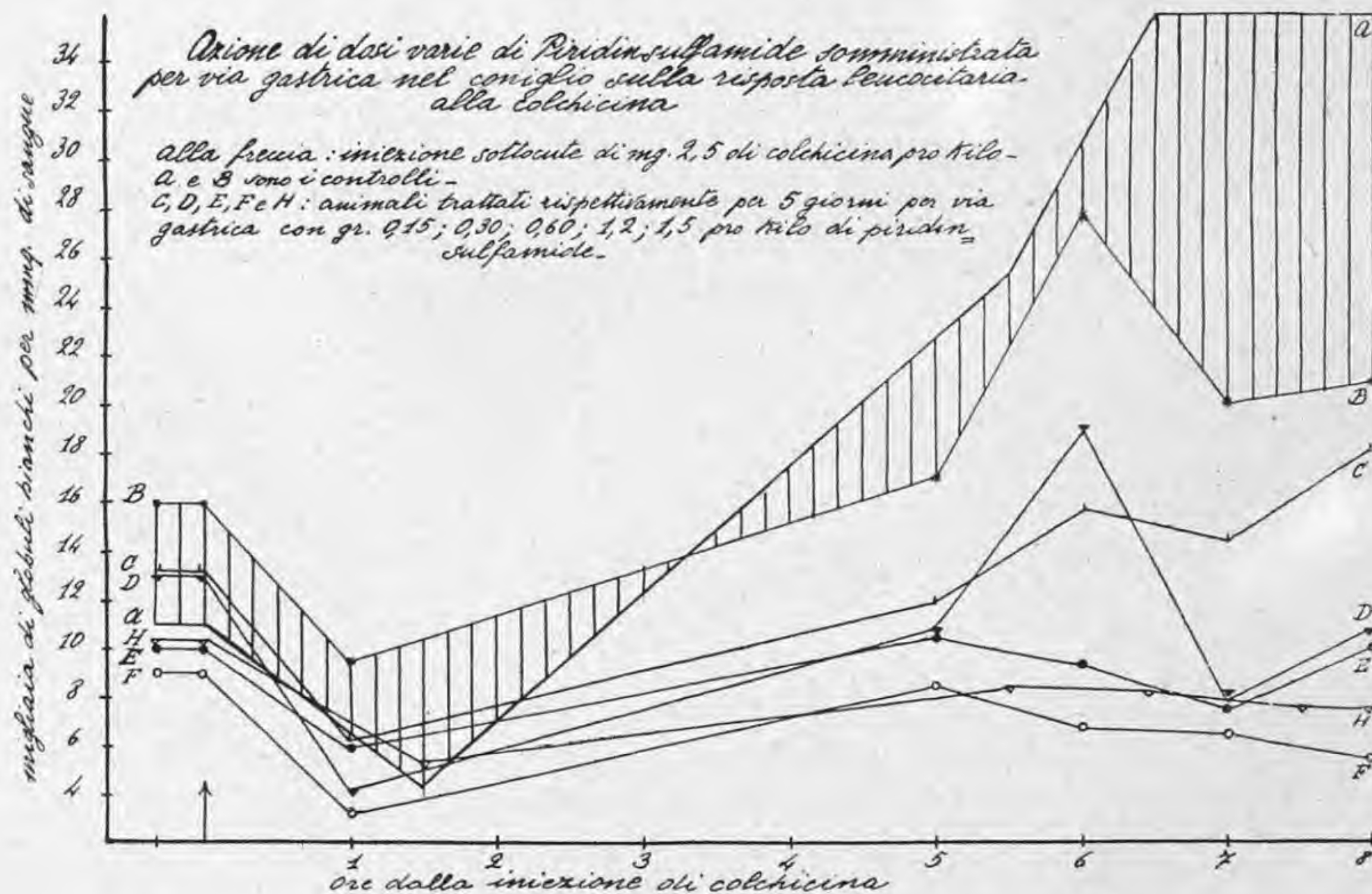



FIG. 5.

trattamento i leucociti sono 10.400 N.: 7072; E.: 104; L.: 2912; M.: 208). Sempre nella stessa mattinata s'iniettano sottocute mmgr. 2,5 pro kilo di colchicina avendo i seguenti valori alle seguenti ore dopo l'iniezione:

ore 1,30: leuc. 5400 (N.: 1080; E.: 216; L.: 3888; M.: 216).
ore 5,30: leuc. 8400.
ore 6,30: leuc. 8400.

ore 7,30: leuc. 7600 (N.: 3800; E.: 152; L.: 3648).
ore 8,30: leuc. 7600.
I risultati di questo gruppo di ricerche sono schematicamente riassunti nella fig. 5.

Considerando i dati riportati risulta in maniera molto evidente che il fenomeno della inibizione alla iperleucocitosi conchicinica determinata dalla piridinsulfamide è già evidente dopo dosi terapeutiche di quest'ultimo farmaco (gr. 0,15 pro kilo) e si accentua progressivamente con l'aumentare delle dosi fino a raggiungere il massimo con dosi tossiche (gr. 1,5 pro kilo).

Quanto è stato osservato somministrando la piridinsulfamide per via gastrica lo si è anche ritrovato facendo la somministrazione per via endomuscolare. Per non dilungarci oltre omettiamo di riportare i dati relativi alle esperienze eseguite sominístrando la piridinsulfamide per via endomusco-

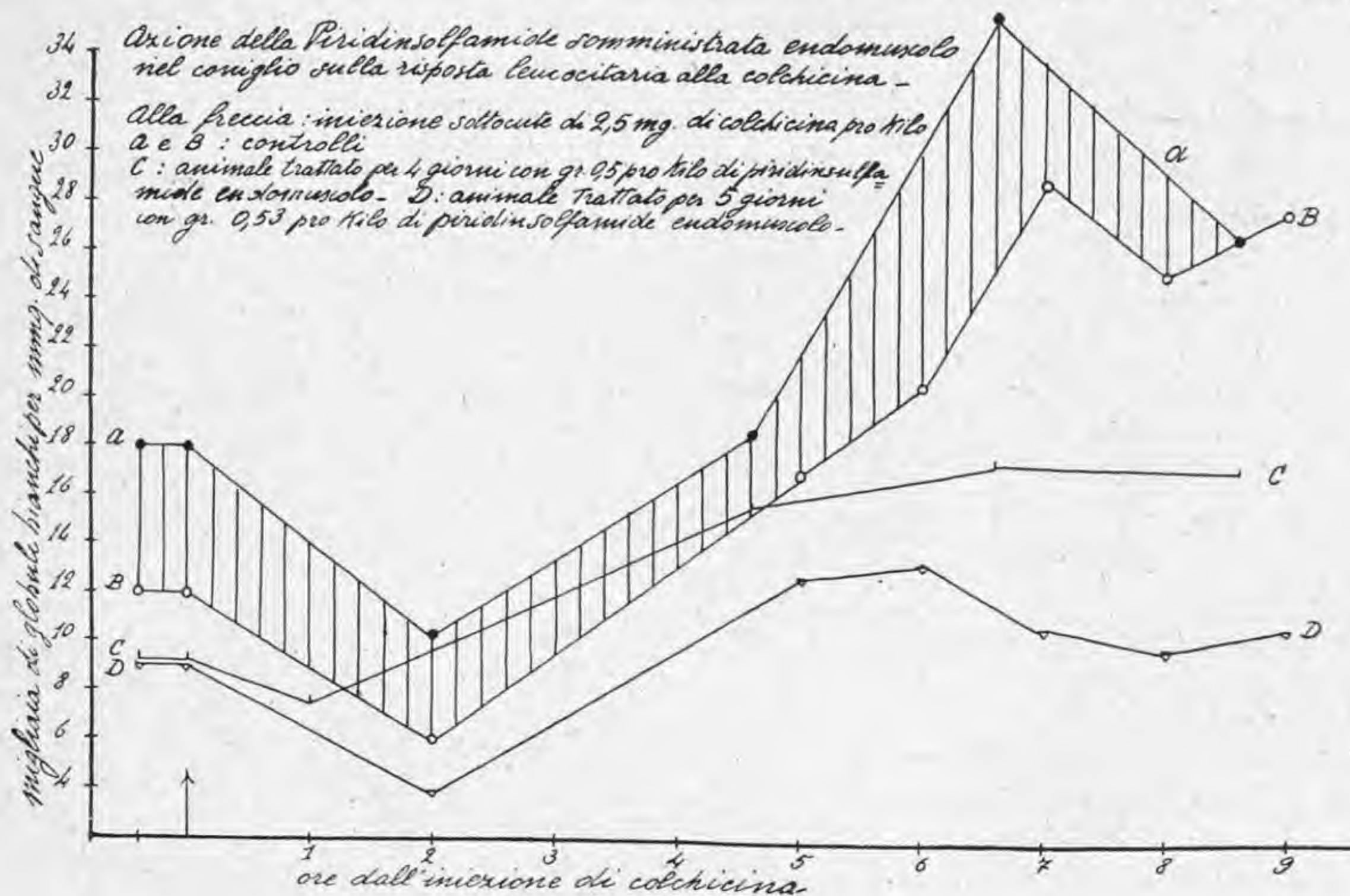



FIG. 6.

lare ma per dare un'idea del come essi siano simili a quelli avuti usando la via gastrica abbiamo riassunto nella figura 6 qualcuna di queste ricerche.

In base a quanto abbiamo riferito possiamo affermare che la piridinsulfamide somministrata nel coniglio, sia a dosi terapeutiche che tossiche, sia per via gastrica che per via endomuscolare porta sempre ad una diminuizione della risposta iperleucocitaria alla colchicina.

Gruppo quarto. — A questo punto delle nostre ricerche ci siamo domandati se il fenomeno della inibizione della iperleucocitosi colchicinica determinata dalla piridinsulfamide rappresentasse un'evenienza facilmente reversibile o se invece perdurasse a lungo dopo la sospensione del medicamento.

Per risolvere tale quesito abbiamo eseguito un'altra serie di esperienze.

In un primo tempo abbiamo indagato se conigli trattati per via gastrica per 5-7 giorni con piridinsulfamide a dosi diverse presentassero ancora la inibizione della risposta iperleucocitaria alla colchicina dopo 24, 48, 72, ore dalla sospensione del trattamento, così come tale inibizione era stata

vista quando la colchicina era stata iniettata nell'ultimo giorno del trattamento (esperienze del secondo e terzo gruppo).

Riassumiamo le esperienze eseguite dopo 24 ore dalla sospensione del trattamento:

Coniglio A di kg. 1,770 leucociti 11.800. Per 5 giorni riceve endomuscolo 3 cc. di soluzione fisiologica sterile pro die (controllo). Dopo 24 ore dall'ultima somministrazione i leucociti sono 12.000. L'iniezione sottocute di mmg. 2,5 di colchicina pro kilo porta i leucociti dopo 2 ore a 6000 dopo 5 ore a 17000 dopo 6 ore a 20.600 dopo 7 ore a 29.000 dopo 8 ore a 25.200 dopo 9 ore a 27.800.

Coniglio B di kg. 1,970 leucociti 13.000. Per 7 giorni viene trattato per via gastrica con circa 75 cc. di acqua di fonte pro die (controllo). Dopo 24 ore dall'ultimo trattamento i leucociti sono 13.000 (N.: 6240; L.: 6630; M.: 130).

L'iniezione di mmgr. 2,5 di colchicina pro kilo sottocute fatta 24 ore dopo l'ultima somministrazione porta i leucociti dopo:

ore 1: leuc. 3200 (N.: 448; L.: 2752).
ore 5: leuc. 13.400.
ore 6: leuc. 15.200.
ore 7: leuc. 17200 (N.: 9632; L.: 7224; M.: 344).
ore 8: leuc. 25.200.

Coniglio C di kg. 2,050 leucociti 13.400. Per 7 giorni viene trattato per via gastrica con gr. 0,10 di piridinsulfamide pro kilo sospesi in 75 cc. di acqua di fonte. 24 ore dopo l'ultimo trattamento i leucociti sono 11.000 (N.: 5500; E.: 220; B.: 660; L.: 4400; M.: 220). L'iniezione sottocute di mmgr. 2,5 di colchicina pro kilo fatta 24 ore dopo l'ultimo trattamento porta i leucociti dopo:

ore 1 a 6200(N.: 744; B.: 248; L.: 5208).
ore 5 a 14.400.
ore 6 a 17.600.
ore 7 a 24.800 (N.: 13.888; L.: 11.168; M.: 744).
ore 8 a 18.000.

Coniglio D di kg. 1,770 leucociti 16.000. Per 7 giorni viene trattato per via gastrica con gr. 0,25 di piridinsulfamide pro kilo sospesi in 75 cc. di acqua di fonte. Dopo 24 ore dall'ultimo trattamento i leucociti sono 14.600 (N.: 8760; E.: 584; L. 4964; M.: 292). L'iniezione di mmgr. 2,5 pro kilo sottocute di colchicina fatta 24 ore dopo l'ultima somministrazione porta i leucociti dopo:

ore 1 a 7600 (N.: 2584; L.: 4712; M.: 304).
ore 5 a 14.800.
ore 6 a 15.000.
ore 7 a 20.600 (N.: 12.978; L.: 6798; M.: 824).
ore 8 a 19.200.

Coniglio E di kg. 1,765 leucociti 14.800. Per 7 giorni viene trattato per via gastrica con gr. 0,50 di piridinsulfamide pro kilo e pro die sospesi in 75 cc. di acqua di fonte. Dopo 24 ore dall'ultimo trattamento i leucociti sono 10.800 (N.: 5616; L.: 4320; M.: 864). L'iniezione di mgr. 2,5 pro kilo sottocute di colchicina fatta 24 ore dopo l'ultima somministrazione porta i leucociti dopo:

ore 1 a 5800 (N.: 1740; L.: 3828; M.: 232);
ore 5 a 13.000;
ore 6 a 17.000;
ore 7 a 25.000 (N.: 15.000; L.: 9500; M.: 500);
ore 8 a 20.000.

Coniglio F di kg. 1,770 leucociti 12.000. Per 7 giorni viene trattato per via gastrica con gr. 1,13 di piridinsulfamide pro kilo e pro die sospesi in 75 cc. di acqua di fonte. Dopo 24 ore dall'ultimo trattamento i leucociti sono 16.400 (N.: 11.972; E.: 164; L. 4100;

M.: 164). L'iniezione sottocute di mmgr. 2,5 di colchicina pro kilo fatta 24 ore dopo l'ultima somministrazione porta i leucociti dopo:

ore 2 a 7600 (N.: 3420; L.: 4028; M.: 76).
ore 5 a 6600;
ore 6 a 3400;
ore 7 a 13.200 (N.: 8650; L.: 4550).
ore 8 a 10.400.

Dalle esperienze sopra riportate come anche dalla figura 7 nella quale esse sono schematicamente riassunte, risulta evidente che *già dopo 24 ore dalla sospensione del trattamento sulfamidico scompare, o è fortemente attenuato, il fenomeno della inibizione della iperleucocitosi colchicinica operata dalla piridinsulfamide.*

Questo per le dosi più basse (gr. 0,10, gr. 0,50 pro kilo e pro die) mentre il fenomeno resta evidente per le dosi più alte (gr. 1,13 pro kilo e pro die).

Dunque il fenomeno illustrato sarebbe fugace: esso infatti scomparirebbe poco dopo la sospensione del medicamento almeno per le dosi terapeutiche. Altre esperienze eseguite per precisare in che giorno scomparisse il fenomeno negli animali trattati con le dosi più alte ci hanno mostrato che di regola la risposta colchicinica torna ai valori normali dopo 4-5 giorni da la sospensione del medicamento.

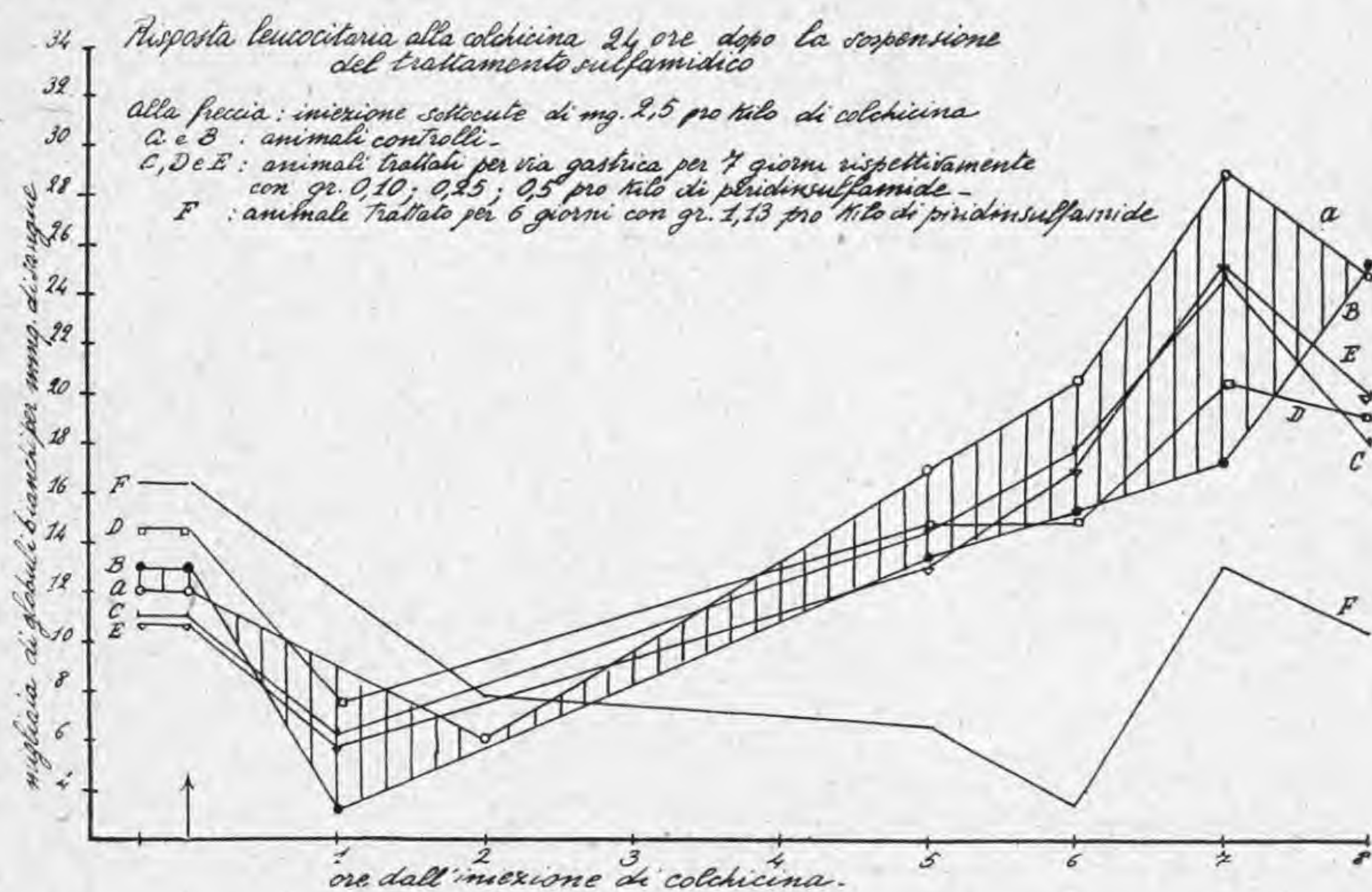



FIG. 7.

Pertanto bisogna ritenere il fenomeno descritto come facilmente reversibile.

In un secondo tempo dopo aver accertato che sullo stesso coniglio si potevano provocare due risposte iperleucocitarie alla colchicina presso a poco identiche ad una certa distanza di tempo l'una dall'altra (6-7 giorni) senza che la prima influisse sulla seconda, abbiamo sperimentato nella seguente maniera: i conigli venivano trattati con piridinsulfamide per opportuno periodo di tempo, durante l'ultimo giorno di trattamento si provocava la

prima risposta iperleucocitaria alla colchicina, poi si lasciavano in riposo per 6 giorni e quindi si provocava la seconda risosta iperleucocitaria alla colchicina.

In tale maniera avevamo per lo stesso animale due curve che potevano venir comparate fra di loro in modo da mettere meglio in rilievo eventuali variazioni.

Riassumiamo qualcuna di queste esperienze:

Coniglio A di kg. 1,880. Dopo che l'animale ha ricevuto per 5 giorni per via endomuscolare gr. 0,53 di piridinsulfamide pro kilo e pro die la iniezione sottocute di mmgr. 2,5 di colchicina pro kilo porta i leucociti che erano 9000, dopo:

ore 2 a 4000;
ore 5 a 12.800;
ore 6 a 13.400;
ore 7 a 10.800;
ore 8 a 10.000;
ore 9 a 18.000;

FIG. 8.

A distanza d 6 giorni da questa prova una identica somministrazione di colchicina porta i leucociti che adesso erano 13.800, dopo:

ore 1 a 11.000;
ore 5 a 13.800;
ore 6 a 22.000;
ore 7 a 29.000;
ore 8 a 26.800.

Coniglio B di kg. 1,770. Dopo che l'animale ha ricevuto per via gastrica per 6 giorni gr. 1,13 di piridinsulfamide pro kilo e pro die, l'iniezione sottocute di mmgr. 2,5 di colchicina pro kilo porta i leucociti che erano 16.400, dopo:

ore 1 a 7600;
ore 5 a 6600;
ore 6 a 3400;
ore 7 a 13.000;
ore 8 a 10.400.

A distanza di 6 giorni da questa prova una identica somministrazione di colchicina porta i leucociti che adesso erano 8800, dopo:

ore 2 a 6000;
ore 5 a 12.400;
ore 6 a 16.000;
ore 7 a 18.400;
ore 8 a 20.800.

I risultati di queste esperienze sono graficati nella fig. 8.

Risulta pertanto che anche con le dosi più forti sperimentate (gr. 0,50 - gr. 1,13 pro kilo e pro die) il fenomeno della inibizione della iperleucocitosi colchicinica scompare a distanza di 6 giorni dal trattamento. Infatti le curve della iperleucocitosi da colchicina in questo tempo ritornano nei valori che si possono osservare in animali normali.

Considerazioni e conclusioni.

Prendendo in considerazione i risultati ottenuti nel gruppo di ricerche esposte nel presente lavoro possiamo affermare:

1) che la piridinsulfamide sominîstrata al coniglio per via gastrica o per via endomuscolare, sia a dosi terapeutiche che tossiche, per la durata di 5-7 giorni, non è capace di apportare variazioni costanti e degne di nota al numero ed alla formula dei leucociti circolanti.

2) che la piridinsulfamide è capace di inibire o di abolire la risposta iperleucocitaria alla colchicina quando essa sia stata somministrata preventivamente al coniglio per un periodo di tempo sufficiente.

3) che questo particolare fenomeno è costante e di notevole intensità; esso è manifesto già per dosi terapeutiche (gr. 0,10-015 pro kilo e pro die) somministrate per la durata di 5-7 giorni e s'intensifica per le dosi tossiche, qualunque sia la via di somministrazione usata.

4) che infine detto fenomeno è abbastanza fugace; infatti esso scompare dopo 24 ore dalla sospensione del trattamento sulfamidico, se furono usate dosi comprese fra gr. 0,10 e 0,50 pro kilo e pro die per la durata di 5-7 giorni, mentre se furono usate dosi superiori il fenomeno può persistere dopo 24 o 48 ore dalla sospensione del trattamento, però esso va progressivamente attenuandosi fino a scomparire dopo 4-6 giorni.

Dunque mentre sono negative le conclusioni relative all'azione della piridinsulfamide sui leucociti normalmente circolanti si è potuto accertare un fenomeno che dice in maniera molto chiara che la capacità dei serbatoi ematici a immettere in circolo granulociti è notevolmente ridotta dopo la somministrazione di piridinsulfamide.

Questa osservazione sperimentale trova in un certo modo conferma ed illumina recenti osservazioni cliniche secondo le quali il trattamento piridinsulfamidico ritarda più o meno notevolmente la colliquazione e il riassorbimento dell'essudato fibrinoso del focolaio pneumonico dopo l'avvenuta crisi, talchè si hanno convalescenze protratte e si possono osservare radiologicamente, anche a distanza di più settimane dalla crisi, i lobi polmonari ancora epatizzati.

Sapendo la grande importanza che hanno i granulociti nel determinismo della scomparsa dell'epatizzazione e che dopo la crisi pneumonica essi sono mobilizzati verso il lobo polmonare epatizzato, risulta probabile che ciò non possa avvenire se la piridinsulfamide ha la capacità di inibire il potere dei serbatoi ad immettere in circolo tali elementi.

L'intimo meccanismo col quale la piridinsulfamide venga a determinare questa minore capacità dei serbatoi ematici a mobilizzare i granulociti non è stato indagato nel presente gruppo di ricerche.

Mentre ci ripromettiamo di svolgere in un secondo tempo tale argomento desideriamo far presente che da un punto di vista teorico il fenomeno illustrato può dipendere o da una minore disponibilità dei serbatoi in granulociti o da un innalzamento della soglia midollare per cui in ambedue i casi la risposta allo stimolo iperleucocitario viene ad essere diminuita.

Nel caso inoltre di minore disponibilità dei serbatoi in granulociti è da prendere in esame se questa sia dipendente da una diminuita leucogenesi oppure da una rapida distruzione dei leucociti circolanti con compenso operato dai serbatoi in modo che il numero totale dei leucociti circolanti non subisca notevoli variazioni, ma con impoverimento di essi serbatoi.

L'esame del midollo osseo praticato in animali trattati con sola colchicina oppure con colchicina dopo preventivo trattamento piridinsulfamidico potrà chiarirci alcuni di questi interrogativi. Ma su tale questione riferiremo in un nota ulteriore.

Si comprende bene che solo dopo aver risolto il problema del meccanismo di azione col quale la piridinsulfamide porta al fenomeno illustrato sarà possibile valutare esattamente la pericolosità o meno del prodotto al riguardo della serie bianca del sangue.

RIASSUNTO.

Gli AA. in una serie di ricerche sperimentali hanno messo in evidenza che la piridin-sulfamide nel coniglio sia a dosi terapeutiche che tossiche non porta a variazioni del numero e della formula dei leucociti circolanti, mentre essa inibisce o abolisce temporaneamente e in maniera reversibile la risposta iperleucocitaria alla colchicina. Questo ultimo fenomeno può dipendere o da una minore disponibilità dei serbatoi in granulociti o da un innalzamento della soglia midollare.

BIBLIOGRAFIA.

1) Domagk. Deutsch. med. Wchnschr., 1935, 61, 250.
2) Id. Augew. Chem., 1935, 48, 657.
3) Hageman. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1937, 37, 119.
4) Finklestone, Sayliss, Paine e Patrick. Lancet, 1937, II, 792.
5) Marsall, Cutting e Emerson. J.A.M.A., 1938, 110, 252.
6) Kreutzmann e Carr. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1938, 38, 19.
7) Molitor e Robinson. Citati da Long e Bliss, pag. 59.
8) Rimington. Proc. Roy. Soc. Med., 1938-39, 32, 351.
9) Wien. Quart. J. Pharm. a. Pharmacol., 1938, 11, 217.
10) Osgood e Brownlee. J.A.M.A., 1938, 110, 349.
11) Campbell. Lancet, 1938, 1, 247.
12) Bigler. J.A.M.A., 1938, 110, 343.

13) LONG e BLISS. The Clinical and Exper. *Use of Sulfanilamide ecc.*, New York, MacMillan, 1939.
14) BRITTON e HAWKINS. Lancet, 1938, II, 718.
15) COLEBROOK e KENNY. Lancet, 1936, I, 1279.
16) LOEHE e WAWERSIG. Dermat. Wchnschr., 1938, 107, 1081.
17) O'CROWLEY, JAMES e SUTTON Journ. Urol., 1939, 41, 64.
18) BORST. Lancet, 1937, I, 1519.
19) YOUNG. Brit. Med. Journ., 1937, II, 105.
20) MODEL. Brit. Med. Journ., 1937, II, 295.
21) PLUMER. New England J. Med., 1937, 216, 711.
22) COMPERTZ, GROEN e DE VRIES. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1937, 81, 5932.
23) BROWN. J. Obst. Gynec. Brit. Emp., 1938, 45, 495.
24) JENNINGS e SOUTHWELL. Lancet, 1937, II, 898.
25) TOURAINE, DUREL e BAUDOUIN. Presse Méd., 1938, 46, 83.
26) SOEDJONO. Maandschr. Kinder-geneesk., 1937, 7, 82.
27) SCHWARTZ, GARVIN e KOLETSKY. J.A.M.A., 1938, 110, 368.
28) BERG e HOLTZMANN. J.A.M.A., 1938, 110, 370.
29) O'CONNELL. U. S. Nav. Med. Bull., 1938, 36, 61.
30) MCGUIRE e MCGUIRE. Illinois M. J., 1938, 73, 425.
31) BAYER Products Ltd. 1938. *Prontosil a. survey of the new chemotherap.*, London.
32) ALLEN e SHORT. New England J. Med., 1938, 219, 6.
33) HOHMANN. Brit. M. J., 1938, I, 923.
34) ALPERT e FORBES. Journ. Pediat., 1938, 12, 605.
35) BRESGEN. Klin. Wchnschr., 1938, 17, 273.
36) CULBREATH. J. South Carolina M. A., 1938, 34, 307.
37) JOHNSTON. Lancet, 1938, II, 1044.
38) ID. Ibidem., 1938, II, 1200.
39) JONES e MILLER. J. Lab. and Clin Med., 1938, 24, 121.
40) COXON e FORBES. Lancet, 1938, II, 1412.
41) SCHWENTKER. Citato da Long e Bliss.
42) TRUMPER. New England J. Med., 1937, 216, 857.
43) DUSTIN. Brux. Méd., 1940, 18, 2.
44) LEVI. Atti Acc. Medico-Fisica, 1939, 43.
45) PRINGLE, DOCKERAY e MITCHELL. Brit. Med. Journ., 10 febbraio, 1940.
46) UNSHELM e HOFMANN. Zeitschr. f. exp. Med., 1938, 102, 43.
47) FRAENKL. Klin. Wchnschr., 1936, II, 1563.
48) GAUTRELET. Elem. de Techniq. Physiol., Masson, Paris, 1932.
49) *Tabulae biologicae*, Vol. II, pag. 466.
50) BARBEILLION e NICOLAIDIS. Journ. des Praticiens, 1938, n. 41.
51) HELGE MJHRE. Citato da Ceppellini. N. Diagnostica e Terap., 1940, 14-15.
52) ERSKINE e ROYDE. Lancet, 1939, 237, 1366.
53) TZANCK e ARNOU. Soc. Med. des Hôp., marzo 1939.
54) CARR. J.A.M.A., 1939, n. 19.
55) SHECKET e PRICE. J.A.M.A., 4 marzo 1939, n. 9.
56) DIXON e MALDEN. Journ. of Physiol., 1908, 37-50.

II.

ISTITUTO CARLO FORLANINI - CLINICA TISIOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. E. MORELLI

Il comportamento dei bronchi di drenaggio nell'aspirazione endocavitaria studiato con introduzione di olio iodato.[1]

(Nota preventiva)

CHIODI SERGIO e GEMMI MARIO

Da tempo abbiamo intrapreso lo studio radiologico del bronco di drenaggio delle caverne tbc. del polmone, mediante l'iniezione di olio iodato attuata attraverso la sonda immessa in caverna per via intratoracica, in alcuni soggetti trattati con aspirazione endocavitaria alla Monaldi.

Nella presente nota riferiamo le osservazioni tratte dai primi 50 casi rimandando a un successivo lavoro una più completa trattazione, quando saranno ultimate le ricerche tutt'ora in corso. Alcuni soggetti sono stati studiati all'inizio del trattamento, poco dopo l'immissione della sonda e prima dell'applicazione del sistema aspirativo, altri verso la fine della cura quando non esiste più alcun residuo cavitario anche col controllo di ripetuti esami stratigrafici. In un piccolo numero di casi abbiamo potuto seguire tutte le variazioni dall'inizio alla fine, durante il progressivo ridursi della cavità.

La tecnica adottata è la seguente: il paziente veniva posto seduto, in quanto la posizione verticale è risultata la più idonea a porre in evidenza le formazioni bronchiali; solo per le grosse caverne abbiamo eseguito radiogrammi anche in vari decubiti. Si incominciava ad immettere nella sonda una piccola quantità di olio iodato e quindi si eseguiva un primo radiogramma; poi, proseguendo a immettere olio, si eseguiva un secondo radiogramma appena il malato avvertiva il sapore caratteristico, infine, sempre immettendo olio, si sfilava gradatamente la sonda eseguendo un terzo radiogramma a sonda sfilata. L'olio è sempre stato introdotto a modica pressione; quando il bronco risultava clinicamene chiuso si invitava il malato a compiere pro-

(1) Comunicazione tenuta alla seduta della Sezione Laziale della Federazione Italiana Fascista per la lotta contro la tbc. del maggio 1940-XVIII.

fonde inspirazioni e a tossire per vincere un eventuale stato spastico variando anche la posizione; si ripetevano poi radiogrammi a breve intervallo per rivelare una tardiva iniezione delle vie bronchiali.

Non abbiamo avuto a lamentare nessun incidente: nei casi a bronco aperto si è avuto solo qualche colpo di tosse, del resto fugace; quando la quantità di olio immesso era forte, per esempio nelle caverne all'inizio, veniva secondariamente aspirata attraverso la sonda stessa non appena eseguiti i radiogrammi necessari.

La tecnica descritta ci ha permesso lo studio dei seguenti elementi:

1) lo studio del bronco o dei bronchi di drenaggio della caverna rispetto alla loro pervietà, al loro calibro, alla loro morfologia. Da notare che si iniettano progressivamente tutti i rami principali dell'emitorace e talvolta anche di quello opposto potendosi così avere un'idea sullo stato dei bronchi anche lontani dalla caverna;

2) studio della caverna, riguardo alla sua ampiezza, alla sua forma, alla presenza di eventuali concamerazioni o di caverne poste a distanza ma comunicanti con quella trattata;

3) studio del tragitto parieto-polmonare compiuto dalla sonda, nella sua conformazione, nella presenza di eventuali recessi o formazioni bronchiali aprentisi in esso.

I risultati ottenuti sono diversi a seconda se consideriamo la caverna all'inizio, durante la cura, o alla fine di essa: noi li riferiamo usando perciò questo criterio distribuitivo.

*
* *

Caverne all'inizio. — In queste abbiamo introdotto sempre forti quantità di olio iodato per ottenere un riempimento completo della cavità ed ottenere così l'iniezione di tutti gli eventuali bronchi posti a differente altezza. Abbiamo così ottenuto un triplice comportamento perfettamente rispondente al reperto clinico.

Esistono caverne a bronco chiuso stabilmente, e prive del tutto di bronchi di drenaggio. La fig. 1 ne è un tipico esempio: aspirando aria con la siringa si arriva ben presto a una forte resistenza ad un ulteriore svuotamento; si può allora iniettare una forte quantità di olio che riempie totalmente la caverna ma non mette in evidenza alcun bronco comunicante. Tale assenza persiste anche facendo eseguire al malato vari decubiti o profondi atti respiratori e alcuni colpi di tosse e si mantiene anche a distanza di tempo finchè non si è aspirato di nuovo tutto l'olio iniettato. Durante tutto il tempo il malato non ha avvertito alcun sapore di olio.

In altre caverne il bronco è invece solo apparentemente chiuso e si riapre saltuariamente in modo più o meno completo. Nelle figg. 2 e 3 abbiamo infatti un caso in cui la caverna si è completamente iniettata con assenza assoluta di bronchi in un primo tempo; in seguito alle solite manovre otteniamo però lo svuotamento e l'iniezione consecutiva dei bronchi che si rendono così evidenti. Un comportamento di bronco, diciamo così « a valvola » si osserva anche clinicamente.

FIG. 1. FIG. 2.

FIG. 1. — Caverna all'inizio senza bronchi di drenaggio.
FIG. 2. — Caverna all'inizio in apparenza priva di bronchi.

FIG. 4. FIG. 3.

FIG. 3. — Lo stesso caso: apertura di bronchi dopo tosse.
FIG. 4. — Caverna all'inizio con grosso bronco di drenaggio.

In un terzo gruppo abbiamo infine le caverne provviste di uno o più bronchi di drenaggio che si iniettano con molta facilità. Nel caso della fig. 4 abbiamo un grosso bronco posto inferiormente alla caverna, di aspetto piuttosto irregolare e di calibro decrescente dall'alto al basso che costituisce un ottimo drenaggio della cavità. Nel caso della fig. 5, insieme a più bronchi posti nella regione parailare, si osserva anche un'altra caverna, evidentemente comunicante colla prima, data la presenza in esso di olio iodato stratificato. Nella fig. 6 si possono osservare delle evidenti dilatazioni bronchiectasiche iniettate attraverso il sistema bronchiale della caverna. Il reperto di bronchiettasie nel sistema bronchiale iuxta- ed extra-cavitario è una eventualità riscontrata con notevole frequenza.

Caverne durante il trattamento. — In queste è stata immessa una quantità di olio molto minore perchè, data la riduzione della caverna, esso passa subito ad iniettare i bronchi, quando essi siano ancora beanti. Si possono avere diversi comportamenti.

Un primo caso è l'assenza assoluta di ogni bronco comunicante: l'aspirazione di aria attraverso una siringa è presto del tutto arrestata, anzi aspirando ancora si può avere la fuoriuscita di secrezione nettamente ematica; il liquido delle bottiglie del sistema aspirativo rimane a permanenza immobile; radiologicamente si può iniettare la caverna ma non i bronchi, neppure ricorrendo ai riferiti accorgimenti.

In altri casi invece esiste comunicazione coll'esterno rappresentata da uno o più bronchi: la loro pervietà è però saltuaria; si può interrompere più o meno completamente e stabilmente sia coll'aspirazione stessa, che con opportune posizioni del paziente, specialmente con quella supina. Più o meno presto si può arrivare alla chiusura completa e stabile attraverso un processo progressivo di stenosi, ben documentabile radiologicamente. Così nel caso delle figg. 7, 8 e 9 in cui si osserva prima un residuo cavitario con due bronchi di drenaggio di calibro piuttosto ristretto in prossimità del residuo stesso; secondariamente infatti, oltre alla riduzione del residuo, si osserva la chiusura completa dei due bronchi, prima del superiore poi dell'inferiore. Tale chiusura è persistente e anche il decorso clinico è stato perfettamente corrispondente a quello radiologico. Ancor più dimostrativo è il caso delle figg. 10 e 11 in cui si osserva la chiusura di alcuni piccoli bronchi con persistenza di uno più grande, sebbene stenotico, in prossimità del residuo cavitario.

Infine esistono dei casi in cui persistono notevolmente ampi e senza tendenza alla stenosi uno o più bronchi di drenaggio come nei casi delle figg. 12 e 13. In questi casi per lungo tempo non si ottiene, nemmeno saltuariamente, la chiusura; clinicamente il liquido scende continuamente e rapidamente nel sistema aspirativo, attraverso la siringa innestata alla sonda si può estrarre aria a volontà, mentre radiologicamente i bronchi si mantengono uguali per numero, forma, calibro. Si può tuttavia anche in questi casi arrivare alla chiusura.

A caverna elisa. — In questi casi, scomparso ogni residuo cavitario, non resta che studiare la conformazione del tragitto parieto-polmonare, e specialmente se si aprono in esso dei bronchi o dei recessi formati da raccolte purulente. Perciò dopo un primo radiogramma susseguente ad una

FIG. 5.

FIG. 6.

FIG. 5. — Caverna all'inizio con bronchi di drenaggio iniettati; altra caverna posta inferiormente comunicante colla prima.
FIG. 6. — Caverna con grosso bronco di drenaggio; bronchiectarie sacciformi e cilindriche.

FIG. 7.

FIG. 8.

FIG. 7. — Residuo cavitario con due bronchi di drenaggio stenotici.
FIG. 8. — Lo stesso caso: chiusura del bronco superiore.

FIG. 9.

FIG. 10.

FIG. 9. — Lo stesso caso: chiusura anche del bronco inferiore.
FIG. 10. — Residuo cavitario con numerosi bronchi comunicanti.

FIG. 11.

FIG. 12.

FIG. 11. — Lo stesso caso: permane un solo grosso bronco.
FIG. 12. — Residuo cavitario con un solo bronco di drenaggio non stenotico.

FIG. 13. FIG. 14.

FIG. 13. — Residuo cavitario con numerosi bronchi non stenotici.
FIG. 14. — Assenza di residuo e di bronchi comunicanti.

FIG. 15. FIG. 16.

FIG. 15. — Assenza di residuo: permane un solo grosso bronco comunicante notevolmente stenotico.
FIG. 16. — Assenza di residuo: permangono tre grossi bronchi stenotici.

FIG. 17 FIG. 18.

FIG. 17. — Lo stesso caso: chiusura completa dei due bronchi superiori scarsa pervietà dell'inferiore.

FIG. 18. — Assenza di residuo; permangono numerosi bronchi completamente beanti.

FIG. 19. FIG. 20.

FIG. 19. — Assenza di residuo; presenza di recesso anfrattuoso con tragitto preso d'infilata

FIG. 20. — Assenza di residuo e di bronchi; tragitto anfrattuoso con recessi.

piccola immissione di olio, abbiamo eseguito anche un secondo radiogramma dopo un graduale sfilamento della sonda mentre nello stesso tempo si continuava ad iniettare olio.

A caverna elisa si può avere una chiusura completa e stabile dei bronchi che non sono più dimostrabili radiologicamente nè clinicamente; è questo il caso della fig. 14.

Può invece sussistere tuttora aperto, ma notevolmente stenotico, un solo bronco, come nel caso della fig. 15, o più bronchi, come nel caso della fig. 16, che attraverso la solita stenosi pervengono poi gradualmente a chiusura come si osserva nel radiogramma della fig. 17 eseguito a due mesi di distanza.

In uno dei nostri casi invece, malgrado l'assenza di ogni residuo cavitario, permangono da tempo completamente beanti numerosi bronchi senza tendenza alla stenosi, come si osserva nella fig. 18.

Nelle figg. 19 e 20, insieme alla assenza di ogni residuo cavitario e di bronchi comunicanti, si osserva un tragitto discretamente anfrattuoso con dei recessi, messo in evidenza con lo sfilamento della sonda e contemporanea immissione di olio. Ciò costituisce una guida per un eventuale trattamento chirurgico del tramite fistoloso parietale a caverna totalmente e persistentemente elisa.

* * *

Concludendo, attraverso questi primi risultati possiamo dire:

1) mediante l'iniezione di olio iodato attraverso la sonda, nei soggetti trattati con aspirazione endocavitaria, è possibile studiare la morfologia della caverna, i bronchi di drenaggio di essa, il tragitto intratoracico della sonda;

2) nelle caverne all'inizio può mancare qualsiasi bronco di drenaggio; tale assenza può essere invece solo apparente, in quanto esiste saltuariamente una comunicazione bronchiale rivelabile con opportuni accorgimenti; si può poi avere una larga comunicazione attraverso uno o più bronchi;

3) nelle caverne ridotte in seguito al trattamento si può avere ancora assenza di bronchi o, al contrario, presenza di essi in numero diverso più spesso però, essi risultano irregolarmente stenotici, cioè con tratti assottigliati o filiformi per lo più in vicinanza della loro apertura in caverna;

4) può rilevarsi persistenza di bronchi beanti anche quando i rilievi clinici e stratigrafici dimostrano la totale elisione della caverna: evidentemente tale rilievo sta ad indicare che il trattamento non può essere considerato a termine;

5) mediante l'iniezione di olio iodato è possibile mettere anche in evidenza più caverne tra loro comunicanti, recessi fistolosi lungo il tragitto della sonda, dilatazioni abnormi di bronchi lontani o vicini alla caverna;

6) i reperti radiologici ottenuti con la tecnica adottata d'ordinario coincidono con i comuni rilievi già descritti dagli AA. che hanno applicato il procedimento di aspirazione endocavitaria e dai quali è già facile dedurre, sia pure in modo solo approssimativo, lo stato delle vie bronchiali di drenaggio.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato il comportamento delle vie bronchiali di drenaggio nelle caverne tubercolari del polmone, trattate con aspirazione endocavitaria alla Monaldi. Attraverso la stessa sonda penetrante nella cavità hanno iniettato una quantità variabile di olio iodato a seconda della capienza della cavità stessa.

Hanno così potuto mettere in evidenza la presenza di uno o più bronchi sia nelle caverne all'inizio del trattamento, che in quelle ridotte durante la cura.

Hanno documentato la graduale scomparsa di ogni via di drenaggio in alcuni casi, mentre in qualche altro i bronchi permangono beanti anche quando è totalmente elisa la cavità: si nota però pressochè costantemente una graduale riduzione nel calibro delle vie bronchiali più grosse, mentre quelle di second'ordine si elidono con facilità.

Con l'iniezione di olio iodato è possibile mettere in evidenza la presenza di brochiectasie, di anomalie del tragitto parietale e la comunicazione con altre formazioni cavitarie.

III.

Cattedra di Idrologia Medica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. M. Messini

Sul contenuto di azoto purinico totale dei globuli rossi del sangue umano.

Prof. Ignazio Di Marco.

Mentre numerosi sono ormai i dati della letteratura concernenti la ripartizione dell'acido urico tra plasma ed elementi figurati del sangue umano, allo stato attuale delle nostre conoscenze non abbiamo nozioni esatte sul contenuto di azoto purinico totale dei globuli rossi che possiamo considerare le uniche cellule dell'organismo umano utilizzabili largamente in vitro ai fini della ricerca biochimica.

Per poco che si ponga mente infatti al ruolo fondamentale che ai fattori tessutali e cellulari si ascrive, e all'importanza che i nucleoproteidi hanno per la fisiopatologia, risulta evidente l'interesse che una tale indagine riveste non solo dal punto di vista scientifico ma anche pratico.

È sicuramente acquisito alla letteratura che nei globuli rossi esiste una frazione di acido urico libero, svelabile con i comuni metodi colorimetrici, sulla cui entità, però, vi sono tuttora profonde divergenze fra gli Autori.

È noto altresì che accanto all'acido urico figurano gli altri prodotti del metabolismo intermedio dei nucleoproteidi (nucleotidi, nucleosidi, basi puriniche).

Quasi tutti i ricercatori, che si sono occupati dell'argomento, si sono, però, limitati allo studio delle frazioni libere di questi prodotti, che passano cioè nei comuni mezzi di deproteinizzazione.

Tenendo conto che per farsi una idea, anche soltanto approssimativa, delle modificazioni che allo stato fisiologico e patologico possono intervenire nella composizione chimica di un tessuto, è necessario prima scomporlo nei suoi elementi costituitivi; ho creduto opportuno di determinare l'azoto purinico dei globuli rossi solo dopo di averli sottoposti ad idrolisi in ambiente acido per quattro ore a 100° C.

Per quanto riguarda la tecnica del dosaggio mi sono valso del noto procedimento di Krüger e Schmidt fondato sulla precipitazione delle purine con rame-bisolfito, secondo le modificazioni introdotte per l'analisi dei tessuti da G. Schmidt (1) e Edlbacher e Jucker (2).

Descriverò brevemente il metodo che ho seguito.

Il sangue, prelevato dalla vena del gomito mediante una siringa asciutta, viene trattato con una soluzione anticoagulante isotonica (in genere 1 cc. di ossalato di potassio 1,8 % per ogni 10 cc. di sangue). Subito separata mediante centrifugazione la parte figurata dal plasma, questo è aspirato con una pipetta « pasteur » a punta ricurva. Successivamente la massa globulare è lavata per 3 volte con una soluzione di cloruro di sodio 0,85 %. L'ultima centrifugazione, che va fatta a circa 3000 giri al minuto, deve essere prolungata finchè il livello dei globuli non sarà stabile, in genere sono necessari 20'.

Aspirato alla maniea solita il liquido sovrastante di lavaggio e la parte superiore della massa globulare, particolarmente ricca di elementi della serie bianca, si immerge una pipetta da 1 cc. fino a circa la metà della colonna ematica, e si preleva un po' di più di 1 cc. di globuli. Di questi se ne pesano 1 gr. in un palloncino da 50 cc. a fondo rotondo e a collo breve e largo. È consigliabile preparare due campioni per la determinazione in doppio.

Quindi vi si aggiungono 10 parti di acido solforico al 2 % in peso, 5-10 gocce di alcool ottilico secondario e due perline di vetro. Sul palloncino viene montato mediante un turacciolo di gomma perforato un tubo di vetro lungo un metro e largo 0,8 cm.

Si colloca sotto il fondo del palloncino una piccola fiamma, badando che l'acqua di condensazione, che si viene a formare lungo il tubo durante l'ebollizione, non ne oltrepassi la metà, a scanso d'avere sensibile perdita di acqua.

L'idrolisi, che così si ottiene, viene prolungata per 4 ore.

Il liquido bruno uniforme, che ne risulta, è travasato in una provetta da centrifuga da 25 cc. Si lava il palloncino prima con 2 cc. di acqua distillata che si versa nella provetta, poi con 5 parti di tungstato sodico al 10 % che viene anche raccolto nella provetta, e infine ancora con 2 cc. di acqua distillata.

Mediante una bacchettina a punta si mescola bene il liquido nella provetta. Se ne saggia il grado di acidità toccando con la punta della bacchetta una cartina al rosso congo. L'alone che si forma dovrà essere azzurro. Si aspetta per 5', e quindi si centrifuga per 15'.

Il liquido sovrastante si decanta in un pallone da 100 cc. Alla parte sedimentata si aggiungono 15 cc. di acqua distillata e 1 cc. di idrato sodico 2 N. Si rimescola con la bacchetta fino ad ottenere la quasi completa dissoluzione del sedimento. Dopo di che si precipita ancora con 0,40 cc. di acido solforico al 25 %. Avendo bene mescolato, si fa centrifugare per 15'. Si ripete questo procedimento per 3 volte, raccogliendo sempre il liquido sovrastante nel pallone. Se si presentasse torbido è necessario filtrare e lavare il filtro con poca acqua distillata.

Al filtrato si aggiungono 2 gocce di fenolftaleina all'1 %, e quindi si neutralizza con idrato sodico 2 N, correggendo in ultimo con acido acetico diluito. Si porta a volume con acqua distillata.

Volendo anche determinare l'azoto totale, si scioglie alla maniera solita il centrifugato e si versa la soluzione attraverso il filtro precedentemente usato, dopo di averlo perforato, in un secondo pallone da 100 cc. che, dopo di avere lavato provetta e filtro, si porta a volume.

Per la determinazione dell'azoto purinico si prelevano 50 cc. del liquido del primo pallone e si portano, per allontanare l'ammoniaca, in un pallone da 500 cc. circa, aggiungendo 0,2 cc. di idrato sodico 2 N. Si monta un tappo di gomma provvisto di 3 fori attraverso cui passano: un capillare collegato con una bottiglia di lavaggio contenente acido solforico diluito; un tubo con un rubinetto per togliere il vuoto; e un tubo che comunica con la pompa che fa il vuoto. Si distilla per 10' nel vuoto a temperatura di 45° C. Quindi si versa il liquido in un « becher » da 200 cc., e si aggiunge una punta di coltello di acetato di sodio fuso (gr. 0,3), 1 cc. di acido acetico glaciale, una perlina di vetro, 5 gocce di alcool ottilico secondario. Si porta all'ebollizione. A questo punto si mette 1 cc. di bisolfito di sodio al 40 % e 2 1/2 cc. di solfato di rame all'1 %. Si lascia bollire tranquillamente per 3'. Si fa ridurre quindi a bagnomaria bollente il liquido a 20 cc. circa. Dopo di avere lasciato in riposo a freddo per 2 ore, si versa il contenuto in una provetta da centrifuga, e si separa la parte flocculata mediante centrifugazione per 15'. Il liquido limpido sovrastante viene aspirato col noto procedimento usato per il lavaggio dei globuli.

Il centrifugato viene fatto passare in sospensione in 25 cc. di una soluzione di acido acetico all'1 % che contenga 4 cc. di solfato di rame N per litro. Si centrifuga nuovamente. Questo lavaggio viene ripetuto ancora per 2 volte. Il centrifugato viene disciolto nella stessa provetta con 2 cc. di acido solforico concentrato e una goccia di peridrolo. Si travasa il contenuto in un pallone da Kjeldahl in cui si versa anche l'acqua distillata usata per lavare la provetta.

Si fa, dopo di avere incenerito, la determinazione dell'azoto secondo Pregl con il microkjeldahl.

Per determinare l'azoto totale, dal primo e dal secondo pallone si prelevano rispettivamente 2 cc. di liquido, e su questo, con lo stesso sistema, precedentemente adoperato, viene fatta la determinazione.

È necessario procedere sempre a una prova in bianco trattando, al posto della soluzione in esame, 50 cc. di acqua distillata, come sopra, con acetato di sodio, acido acetico, bisolfito di sodio, solfato di rame ecc. Il valore che si ottiene, indicante l'eventuale contenuto di azoto dei reagenti adoperati, verrà naturalmente detratto dai valori dell'azoto purinico e dell'azoto totale.

Riporto nella seguente tabella i valori di azoto purinico per 100 gr. di globuli rossi lavati, riscontrati in 10 soggetti esenti da malattie capaci di incidere sul metabolismo purinico.

		N. Purinico
Caso n. 1	g.	0,022 %
» » 2	»	0,026 %
» » 3	»	0,016 %
» » 4	»	0,015 %
» » 5	»	0,019 %
» » 6	»	0,017 %
» » 7	»	0,016 %
» » 8	»	0,017 %
» » 9	»	0,020 %
» » 10	»	0,018 %

I valori oscillano da un massimo di g. 0,026 (caso n. 2) ad un minimo di g. 0,015 (caso n. 4) con una media aritmetica di g. 0,0186.

Avendo anche determinato in molti casi l'azoto totale, questo è risultato aggirantesi intorno a una media di g. 5,38 % con degli estremi che hanno raggiunto rispettivamente g. 5,48 per il livello più alto e g. 5,26 per il livello più basso.

Facendo tra l'azoto purinico (P N) e l'azoto totale (T N) dei globuli rossi il rapporto secondo la nota formula riportata da Edlbacher e Jucker

$$\frac{P\ N\ .\ 100}{T\ N}$$

si ha coi valori medi un quoziente di 0,34.

Dirò per incidenza che la differenza tra l'azoto purinico dei globuli rossi non lavati e quelli lavati per 3 volte è stata poco rilevante in tutte le esperienze da me fatte. In genere nei globuli non lavati rispetto ai lavati si ottiene un eccesso di azoto di circa g. 0,002 %. Probabilmente questa differenza è da ascrivere, oltrechè alla eliminazione che si ottiene mediante il lavaggio dei corpi purinici contenuti nel plasma che bagna i globuli, in minima parte anche a una eventuale perdita per attività enzimatica di complessi purinici endocellulari decorrente in funzione del tempo, della temperatura ecc.

Dalle esperienze di E. Freudenberg (3) risulta infatti che mantenendo il sangue sterile l'etere fosforico dei globuli rossi, che deriva dal nucleotide, con l'andare del tempo e con l'aumentare della temperatura va diminuendo mentre il fosforo inorganico aumenta.

Le manipolazioni di lavaggio, per quanto condotte con la massima celerità, potrebbero quindi in questo senso avere il loro peso nei risultati delle mie esperienze.

Come appare evidente dai dati surriferiti, la quantità di azoto purinico totale degli elementi della serie rossa è tutt'altro che trascurabile. Se consideriamo poi che questo azoto non rappresenta che la terza parte del peso molecolare dell'acido urico e la quinta parte di quello del nucleotide di adenina, risulta ancora più chiara l'importanza che le sostanze puriniche vengono ad assumere, anche dal punto di vista quantitativo, per la composizione chimica delle cellule dell'organismo.

I valori di g. 0,001-0,002 % di acido urico acido-solubile che diversi Autori hanno trovato nei globuli rossi non rappresentano che delle entità sparute in confronto dell'acido urico calcolato in base all'azoto purinico totale.

Fra le sostanze da cui questo azoto purinico deriva più dettagliatamente studiato, accanto all'acido urico la cui letteratura ormai è oltremodo vasta, è stato il nucleotide di adenina.

Già nel 1922 H. Jakson jun. (4) ha potuto isolare dal sangue con il metodo dell'argento ammoniacale un picrato con punto di fusione a 281° C. e contenente 29,3 % di azoto. Esso non dà nessuna reazione con il reattivo di Nessler e nessun colore con il wolframato alcalino. L'A. ammette che l'adenina nel sangue normale umano si trova in notevole quantità, verosimilmente legata come nucleotide.

Di recente K. Lohmann e Ph. Schuster (5) hanno ottenuto dal sangue fresco di maiale l'acido adenilpirofosforico come sale di bario. In base alla

determinazione del peso molecolare questo acido risulta un semplice nucleotide.

Secondo Schuller e Reindel (6) e Weber e Schuler (7) è dimostrabile inoltre nel sangue la presenza di purine libere e nucleosidi.

Mentre per alcuni Autori questo azoto purinico trarrebbe origine dai nuclei dei normoblasti, a me par lecito ammettere che anche altri fattori endogeni (aumentata uratoistechia ecc.) ed esogeni (alimentazione ricca di purine) possano, da questo punto di vista, avere grande importanza.

RIASSUNTO.

L'Autore ha studiato in 10 soggetti normali il contenuto di azoto purinico dei globuli rossi dopo idrolisi acida.

Come media di queste determinazioni è stato trovato g. 0,0186 %, con oscillazioni da individuo ad individuo comprese entro limiti relativamente ristretti.

L'origine di questo azoto purinico deve essere ricercata oltre che nell'acido urico, nel nucleotide di adenina, nei nucleosidi e nella purine libere.

BIBLIOGRAFIA.

1. G. Schmidt. Hoppe Seylers Z., 208, 1932.
   Id. Hoppe-Seylers Z., 219, 1933.
2. S. Edlbacher e P. Jucker Hoppe-Seylers Z., 240, 1936.
3. E. Freudenberg. Z. f. Kinderheilkunde, 57, 1935.
4. Jakson ju. Proc. of the soc. f. exp. biol .a. med., 20, 1922.
5. K. Lohmann e Ph. Schuster. Bioch. Z., 294, 1937.
6. W. Schuler e W. Reindel. Hoppe-Sejlers Z., 234, 1935.
7. J. Weber e W. Schuler. Z. f. d. ges. exp. Med., 102, 1937.

Roma, 1940 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Volume XLVII Roma, 1° Dicembre 1940 - XIX Num. 12 (fine .

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma

Direttore: prof. C. Frugoni

Azione dei lipoidi ipofisari, testicolari e splenici sull'evoluzione della tubercolosi sperimentale della cavia.

Dott. Mario Pirolli.

L'azione delle sostanze lipidiche sull'evoluzione della tubercolosi sperimentale è stata già ampiamente studiata, specialmente per quanto riguarda grassi neutri e colesterina.

Queste ricerche ebbero origine dai lavori di Edmond R. Long e Arthur J. Vorwald, che avendo osservato che la glicerina somministrata a dei ratti tubercolizzati, o per os o per iniezione sottocutanea, favorisce la moltiplicazione dei bacilli nelle lesioni e l'estensione di queste, cercarono di provocare un fatto opposto. A tale scopo, per ridurre la glicerina libera contenuta nei tessuti, hanno introdotto nell'organismo dei ratti tubercolizzati delle grandi quantità di acido palmitico, ritenendo che un eccesso di questo acido combinandosi con la glicerina dei tessuti desse luogo alla formazione di un grasso neutro ad azione inibente sulla crescita del bacillo tubercolare. In seguito a tale trattamento gli AA. ottennero delle lesioni meno estese, però constatarono che in esse i bacilli erano molto più numerosi.

Tali risultati concordano con quelli di A. Sedich e J. Seliber, che potettero stabilire che in vitro il bacillo di Koch consuma fortemente i grassi, distruggendone i due componenti: la glicerina e l'acido grasso. Questi AA., infatti, potettero ottenere, come già l'aveva ottenuto il Fontés, lo sviluppo del

bacillo tubercolare su gelatina comune contenente 10-12 gocce, per tubo, di olio di ulivo o di fegato di merluzzo, incorporato nella gelatina liquefatta.

Anche Nègre ha visto che è sufficiente aggiungere alla gelatina comune dell'olio di ulivo o di fegato di merluzzo o delle sostanze cero-grassose del bacillo tubercolare perchè questo terreno, per sè inadatto allo sviluppo del germe, permetta di ottenere delle culture.

Nègre e Boquet nel 1924 constatarono che i lipidi del bacillo di Koch, solubili in acetone, iniettati regolarmente sotto cute a cavie o a conigli, che poi venivano tubercolizzati, attivano l'evoluzione delle lesioni di questi animali, mentre i fosfatidi del germe, estratti con l'alcool metilico assoluto, dopo trattamento con acetone, esercitano un'azione ostacolante sull'evoluzione del processo tubercolare.

In seguito Nègre ha potuto rendersi conto che gli estratti acetonici dei vari organi animali agiscono come l'olio di ulivo e di fegato di merluzzo e come gli estratti acetonici del bacillo tubercolare, attivando l'evoluzione della tubercolosi sperimentale negli animali di laboratorio. L'A., in base ai risultati dei suoi precedenti lavori, ha voluto studiare se eventualmente il bacillo tubercolare non trovi nei lipidi degli organi degli animali degli elementi favorevoli al suo sviluppo e perciò ha trattato animali tubercolizzati con estratti acetonici dei vari organi ed ha potuto constatare che i lipidi e soprattutto gli estratti acetonici del polmone, del fegato e del rene hanno una pronunciatissima azione attivante sull'infezione. La stessa azione hanno i lipidi dei gangli linfatici, mentre nessuna azione ha potuto riconoscere alle sospensioni acquose di organi di cavia, sgrassate con l'acetone. Interessante notare che Nègre osservò che i lipidi, mentre hanno una spiccatissima azione attivante sul processo tubercolare, hanno anche una pronunciata azione sclerogena sulle lesioni, avendo sempre riscontrato negli animali trattati una fibrosi abbastanza marcata dei gangli. Bablet che ne fece gli esami istologici constatò una reazione connettivale periferica molto accentuata dei gangli ed in alcuni casi una sclerosi discreta degli organi.

Ammessa questa azione favorevole dei grassi neutri, sia in vivo che in vitro, sullo sviluppo del bacillo tubercolare, ci è sembrato non doversi trascurare lo studio dell'azione sul decorso della tubercolosi sperimentale dell'altra importante frazione lipidica costituita dai lipoidi propriamente detti.

Naturalmente per lo studio dell'azione dei lipoidi tissurali in genere dovevamo esperimentare con estratti di tutti gli organi o della maggior parte di essi, però considerando che in tali estratti molto facilmente potevano venire ad essere contenute sostanze ad azione ormonica eterosolubili, abbiamo rivolto il nostro studio all'eventuale azione di estratti lipoidei di ghiandole che quasi certamente ne potessero contenere, stimando che dai risultati potesse essere facile riconoscere se l'azione fosse propria di ormoni eterosolubili o fosse aspecifica dei lipoidi in genere. Ci servivano di guida in questa ricerca, e ci spingevano allo studio dell'azione degli estratti lipodei di ghiandole endocrine prima di quelli degli altri organi, i numerosi lavori di numerosissimi studiosi sull'azione degli estratti acquosi ghiandolari sull'evoluzione della tubercolosi sperimentale.

Gli estratti splenici sono stati tra i più studiati e quasi tutti quelli che si sono occupati dell'argomento, come Bayle, Blayle, Bolli, Hanau, Hutter, Kuss, Laterza, Legrand, Heumann, Nerlati, Piazza, Reitano, Russo, Ruttgers,

hanno riconosciuto ad essi un'azione favorevole sull'evoluzione del processo tubercolare sia nell'uomo che negli animali.

Naturalmente tra questi AA. non mancano di quelli che hanno studiato la frazione lipoidea dell'estratto splenico, però le particolari di tecnica, che esporremo, ci hanno convinto che un ulteriore studio non fosse superfluo.

Le numerose osservazioni cliniche dell'influenza dannosa dell'opoterapia testicolare od ovarica sul decorso della tubercolosi umana (Bucura, Catalano, Di Poggio), del miglioramento clinico in donne tubercolose osservato dopo ovariectomia (Warneiros) ed i risultati sperimentali dimostranti tutti l'azione attivante degli estratti acquosi testicolari sull'evoluzione della tubercolosi negli animali (Ducan-Reynals) e l'azione ostacolante della castrazione sul decorso dell'infezione (Pende, Mirto) ci hanno suggerito lo studio degli estratti lipoidei testicolari. Questi meritavano, inoltre, tutta la nostra attenzione per l'evidente stimolo che essi apportano sul S. R. I., determinandone una maggiore attività fibroblastica, fibrocitica e collagena come hanno dimostrato recentemente Torrioli ed Alleva della nostra scuola. Questo dato ci imponeva lo studio dei lipoidei testicolari, prima degli altri, essendo noto come l'infezione tubercolare sia legata al S.R.I. svolgendosi essa, tutta, comprese le sue manifestazioni umorali, sulla base di lesioni primarie caratteristiche di questo sistema.

Per la ormai nota correlazione funzionale tra ghiandola ipofisaria e sessuale abbiamo creduto opportuno studiare anche l'eventuale azione degli estratti lipoidei ipofisari.

***

La tecnica di estrazione dei lipoidei dei suddetti organi è stata quella che da qualche tempo viene seguita nei lavori della nostra scuola.

Si tritura finemente l'organo fresco, dopo decapsulazione ed eliminazione delle trabecole connettivali, e viene immerso, quindi, per circa dieci minuti in alcool a 95° bollente. Per la scissione dei complessi lipoproteici, per la precipitazione delle proteine, per la successiva possibile essiccazione del materiale questo tempo favorisce l'estrazione. Si porta in essiccatore e vi si lascia fino a che tutto l'alcool non sia evaporato. Si raccoglie il tutto quando è ben secco e si mette in Soxhlet per l'estrazione eterea per la durata di circa 24-30 ore. Quindi si fa evaporare l'etere ed il residuo grasso, sciropposo, viene trattato con l'acetone ripetutamente fino a che questo solvente non rimanga limpido. Il residuo insolubile in acetone liberato dalle minime tracce di questo si riscioglie in etere. L'estratto etereo così ottenuto, si emulsiona in soluzione fisiologica a 50° a vuoto (500-600 mm.) con aggiunta di taurocolato di sodio all'1 ‰. L'emulsione si infiala e quindi, prima dell'uso se ne controlla la sterilità a mezzo di spie sia per germi aerobi che anaerobi.

Dalla quantità di tessuto trattato si può risalire con semplice calcolo alla quantità, corrispondente a grammi di organo fresco, contenuta in ogni singola fiala.

Con la tecnica descritta non si pretende di parlare di estrazione lipoidea pura, sia perchè il frazionamento acetonico porta con sè anche le lecitine sia perchè un solo frazionamento non è sufficiente per ottenere un rigoroso selezionamento di tutto ciò che non è lipoide. Però, quantunque la tecnica non si presti ad un isolamento chimicamente esatto, essa si è dimostrata

ugualmente utilissima, portando all'isolamento di sostanze che mantengono in pieno le loro caratteristiche biologiche.

Anche il modo e la via di somministrazione va particolarmente sottolineata, perchè, trattandosi di una emulsione in soluzione fisiologica di minutissime goccioline lipoidee, è necessario introdurla direttamente in circolo perchè esse vengano a depositarsi nelle cellule reticulo-endoteliali e possano su di esse svolgere la loro azione in modo elettivo (Torrioli, Pusic, Galeazzi, Alleva). Nel nostro caso, avendo prescelto come animale da esperimento la cavia per essere questa uno degli animali più sensibili all'infezione tubercolare da bacillo bovino, da noi usato, e riuscendo la somministrazione endovenosa alquanto indaginosa perchè doveva essere ripetuta, trisettimanalmente, per lungo periodo di tempo, abbiamo preferito la somministrazione endoperitoneale stimando che attraverso l'assorbimento diretto dei linfatici le goccioline lipoidee passino in circolo pressochè inalterate.

Abbiamo scelto ottanta cavie della stessa età e praticamente dello stesso peso. A tutte è stata inoculata sottocute una sospensione omogenea di 1/5 mgr. di bacillo tubercolare bovino Vallée e sono state divise in quattro gruppi di venti cavie ciascuno.

Un gruppo è stato trattato con soluzione fisiologica e tenuto come controllo.

Un secondo gruppo è stato trattato trisettimanalmente con 1 cc. di estratto splenico per volta per due mesi. Ogni centimetro cubo di estratto corrispondeva a circa 5 grammi di organo fresco.

Un terzo gruppo è stato trattato con estratto lipoideo testicolare. Un centimetro cubo per volta, trisettimanalmente, corrispondente a circa due grammi e mezzo di organo fresco.

Un quarto gruppo è stato trattato trisettimanalmente con un centimetro cubo di estratto ipofisario per volta, corrispondente ad 1 grammo circa di ipofisi anteriore.

Gli animali sono stati tenuti tutti nello stesso ambiente, nelle stesse condizioni di vita ed alla stessa dieta.

Dopo due mesi fu sospeso ogni trattamento e le cavie furono seguite fino a morte spontanea. In tutte fu praticata l'autopsia ed a tutte furono prelevati pezzi di milza, fegato, ghiandole linfatiche e polmone, pezzi che, previa fissazione in formalina, venivano preparati secondo le tre tecniche della comune ematossilina-eosina, del Mallory e del Bilchowsky.

Riortiamo i protocolli:

Gruppo controllo

Cavia n. 1. — Maschio. Peso gr. 360. Inoculata il 19 agosto 1938 con sospensione omogenea di 1/5 mgr. di bacillo bovino Vallée. Trattata dal 24 agosto 1938 con 1 cc. di soluzione fisiologica trisettimanalmente per via endoperitoneale. Muore il 1° ottobre 1938, pesa gr. 340 ed ha ricevuto complessivamente 18 cc. di soluzione fisiologica. Alla sezione si rileva modico versamento sieroso endoperitoneale o con ghiandole periaortiche fortemente ingorgate, della grandezza di un piccolo pisello. La milza è notevolmente ingrandita con numerosi noduli tbc. sulla superficie ed alla sezione, di varia grandezza, da una lenticchia ad un pisello. Fegato con degenerazione torbida. Ghiandole ilari ingorgate e qualche nodulo miliariforme sui polmoni.

Cavia n. 2. — Femmina. Peso gr. 350. Inoculata come sopra. Ha ricevuto complessivamente 21 cc. di soluzione fisiologica per via endoperitoneale. Muore il 12 ottobre

1938: pesa gr. 325. Alla sezione si rilevano le ghiandole periaortiche ed inguinali fortemente ingrossate, caseose. Rari noduli miliariformi sulla superficie epatica. Noduli numerosi di diversa grandezza sulla milza. Piccola ghiandola retrosternale ingorgata. Nulla ai polmoni.

Cavia n. 3. — Femmina. Peso gr. 360. Inoculata il 19 agosto 1938. Muore il 16 ottobre. Ha ricevuto complessivamente 24 cc. di soluzione fisiologica. Pesa gr. 350. Alla sezione si osserva forte ingrandimento delle ghiandole inguinali in gran parte caseose. Modico ingorgo delle ghiandole periaortiche. Noduli evidenti nella milza e nel fegato. Polmoni con qualche nodulo tbc. sparso.

Cavia n. 4. — Maschio. Peso gr 370. Inoculata il 19 agosto 1938. Muore il 16 ottobre Ha ricevuto complessivamente 24 cc. di soluzione fisiologica per via endoperitoneale. Peso gr. 365. Alla sezione ingorgo delle ghiandole inguinali e periaortiche, alcune delle quali in completa caseosi. Noduli sulla milza e sul fegato. Nulla ai polmoni ed alle ghiandole ilari.

Cavia n. 5. — Maschio. Peso gr. 350. Inoculata il 19 agosto 1938. Muore il 20 ottobre. Ha ricevuto complessivamente 26 cc. di soluzione fisiologica per via endoperitoneale. Pesa gr. 330. Alla sezione reperto come nell'animale precedente.

Cavia n. 6. — Femmina. Peso gr. 345. Inoculata il 19 agosto 1938. Muore il 30 ottobre. 25 cc. di soluzione fisiologica. Pesa gr. 330. Alla sezione ghiandole inguinali e periaortiche in caseosi. Noduli della grandezza da un grano di miglio ad un grosso pisello nella milza che si presenta notevolmente ingrandita. Non altre localizzazioni tubercolari macroscopicamente visibili.

Cavia n. 7. — Femmina. Peso gr. 350. Inoculata e trattata come l'animale precedente. Muore il 16 novembre 1938 Peso gr. 340. Alla sezione ghiandole inguinali e periaortiche in caseosi. Noduli di diversa grandezza nella milza e nel fegato. Ghiandola retrosternale in caseosi. Noduli della grandezza di una capocchia di spillo sparsi nei polmoni.

Cavia n. 8. — Maschio. Peso gr. 375. Inoculata e trattata come la precedente. Muore il 18 dicembre 1938. Peso gr. 380. Alla sezione ghiandole inguinali periaortiche e retrosternali ingorgate ed in caseosi. Noduli tubercolari di varia grandezza nella milza, nel fegato e nei polmoni.

Cavia n. 9. — Maschio. Peso gr. 360. Inoculato e trattato come le precedenti. Muore il 18 dicembre. Peso gr. 350. Alla sezione reperto come il precedente.

Cavia n. 10. — Femmina. Pesa gr. 345. Trattata come le precedenti. Muore il 18 dicembre 1938. Alla sezione reperto come sopra.

Cavia n. 11. — Femmina. Peso gr. 345. Trattata come le precedenti. Muore il 10 gennaio 1939. Peso gr. 340. Alla sezione si riscontra caseosi delle ghiandole inguinali e periaortiche. Noduli di grandezza varia da un grano di miglio ad una lenticchia nel fegato. Nella milza, notevolmente ingrandita, grossa infiltrazione grigiastra della grandezza di una nocciuola, dura in parte fibrosa con centro caseoso. Questa infiltrazione è accompagnata da noduli di varia grandezza da una lenticchia ad un pisello, fibrosi con centri caseosi. Ghiandole retrosternali caseose e noduli sparsi, milariformi, ben circoscritti, grigiastri nei polmoni.

Cavia n. 12. — Femmina. Peso gr. 355. Trattata come le precedenti. Muore il 10 gennaio 1939. Peso gr. 340. Alla sezione caseosi delle ghiandole inguinali, periaortiche e retrosternali. Disseminio miliare del fegato, della milza, e dei polmoni.

Cavia n. 13. — Maschio. Peso gr 360. Trattamento come sopra. Muore il 13 gennaio 1939. Peso gr. 360. Reparto autoptico come il precedente.

Cavia n. 14. — Femmina. Peso gr. 360. Uguale trattamento. Muore il 13 gennaio 1939. Reperto autoptico come il precedente.

Cavia n. 15. — Maschio. Peso gr. 370. Muore il 17 gennaio 1939. Identico reperto autoptico.

Cavia n. 16. — Maschio. Peso gr. 380. Muore il 29 gennaio 1939. Reperto autoptico come il precedente.

Cavia n. 17. — Peso gr. 330. Muore il 2 febbraio 1939. Peso gr. 340. Alla sezione caseosi delle ghiandole inguinali enormemente ingrandite. Adenopatia retrosternale e peritracheobronchiale. Disseminio miliare evidentissimo nella milza; che si presenta ingrandita notevolmente. Noduli meno numerosi nel fegato e nei polmoni che presentano anche fatti di iperemia specie ai lobi inferiori.

Cavia n. 18. — Femmina. Peso gr. 365. Muore il 20 febbraio 1939. Pesa gr. 345. Alla sezione disseminìo miliare diffuso al fegato, alla milza ed ai polmoni. I noduli della grandezza di una grossa lenticchia nella milza sono quasi completamente fibrosi, con piccolo nucleo in caseosi.

Cavia n. 19. — Maschio. Peso gr. 365. Muore il 23 febbraio 1939. Pesa gr. 355. Alla sezione repertò di caseosi ghiandolare nelle varie stazioni e noduli sul fegato, nella milza enormemente ingrandita. Qualche nodulo nei polmoni.

Cavia n. 20. — Femmina. Peso gr. 360. Muore il 3 marzo 1939. Peso gr. 340. Caseosi ghiandolare nelle varie stazioni con disseminìo miliare nel fegato, nella milza e nei polmoni.

GRUPPO TRATTATO CON ESTATTO LIPOIDEO TESTICOLARE.

Cavia n. 1. — Maschio. Peso gr. 360. Inoculata il 19 agosto 1938 con sospensione omogenea di 1/5 mgr. di b. tubercolare bovino Vallée. Muore il 27 agosto. Ha ricevuto complessivamente 4 cc. di estratto lipoideo testicolare per via endoperitoneale. Peso gr. 340. Alla sezione si riscontra versamento siero fibrinoso endoperitoneale, da probabile inquinamento da germi banali.

Cavia n. 2. — Maschio. Peso gr. 370. Inoculata con sospensione omogenea di 1/5 mgr. di b. tubercolare bovino Vallée. Muore il 3 settembre 1938. Ha ricevuto complessivamente 7 cc. di estratto lipoideo testicolare. Alla sezione nessuna alterazione è reperibile in corrispondenza della zona di inoculazione. Adenopatia non caseosa delle ghiandole linfatiche satelliti. Non tubercoli si riscontrano macroscopicamente sulla superfice ed alla sezione dei vari organi. La milza si presenta pallida e piccola. I polmoni presentano zone epatizzate e congeste a distribuzione lobare.

Cavia n. 3. — Femmina gr. 340. Inoculata con sospensione omogenea di 1/5 mgr. di b. tubercolare bovino Vallée. Muore il 20 settembre 1938. Peso gr. 330. Ha ricevuto complessivamente 12 cc. di estratto lipoideo testicolare. Alla sezione si riscontra modico ingorgo delle ghiandole inguinali e periaortiche. Non altri segni di lesione tubercolare nei vari organi.

Cavia n. 4. — Femmina di gr. 330. Inoculata come le precedenti. Muore il 21 settembre 1938. Ha ricevuto complessivamente 12 cc. di estratto lipoideo testicolare. Pesa gr. 325. Alla sezione si nota ingorgo delle ghiandole inguinali e periaortiche. Nelle inguinali comincia a notarsi qualcuna con centro caseoso. Milza modicamente ingrandita con pochi noduli tubercolari grigiastri ben delimitati. Nulla negli altri organi.

Cavia n. 5. — Maschio. Peso gr. 360. Muore il 16 ottobre 1938. Ha ricevuto complessivamente 19 cc. di estratto lipoideo testicolare per via endoperitoneale. Peso gr. 350. Alla sezione si riscontrano le ghiandole inguinali ingrossate notevolmente, in caseosi, con fistola. Caseosi delle ghiandole periaortiche. Noduli di varia grandezza nella milza che si presenta ingrandita e sul fegato. Nulla alle ghiandole retrosternali ed ai polmoni.

Cavia n. 6. — Maschio. Peso gr. 370. Muore il 30 ottobre 1938. Ha ricevuto complessivamente 25 cc. di estratto lipoideo testicelare per via endoperitoneale. Peso gr. 380. Alla sezione si riscontra notevole aumento di volume delle ghiandole inguinali e periaortitiche in caseosi. La milza, non aumentata di volume, con noduli di diversa grandezza: qualcuno come un grosso pisello, piuttosto duri, ben delimitati, rilevati sulla superficie con caseosi centrale. Qualche nodulo miliare nel fegato. Nulla ai polmoni.

Cavia n. 7. — Femmina. Peso gr. 340. Muore il 30 ottobre 1938: ha ricevuto 25 cc. di estratto lipoideo testicolare per via endoperitoneale. Peso gr. 330. Alla sezione reperto identico al precedente.

Cavia n. 8. — Femmina. Peso gr. 340. Muore il 30 ottobre 1938. Ha ricevuto complessivamente 25 cc. di estratto lipoideo testicolare. Peso gr. 335. Caseosi ghiandolare

inguinale e periaortica. Noduli di varia grandezza, ben circoscritti, duri alla sezione, con centro caseoso, sulla superficie splenica. Qualche nodulo sulla superfice epatica. Nulla ai polmoni ed alle ghiandole ilari.

Cavia n. 9. — Femmina. Peso gr. 350. Muore il 30 ottobre 1938. Ha ricevuto 25 cc. di estratto lipoideo testicolare. Alla sezione reperto autoptico come il precedente.

Cavia n. 10. — Femmina. Peso gr. 355. Muore il 30 ottobre 1938. Ha ricevuto complessivamente 25 cc. di estratto lipoideo testicolare. Peso gr. 350. Alla sezione ghiandole inguinali ingrossate notevolmente e caseose. Ghiandole periaortiche ingrossate senza caseosi. Noduli nella milza, duri ben circoscritti, grigiastri, fibrosi. Noduli di varia grandezza al fegato. Nulla ai polmoni: non linfoghiandole peritracheobronchiali né retrosternali.

Cavia n. 11. — Femmina. Peso gr. 360. Muore il 30 ottobre 1938. Ha ricevuto complessivamente 25 cc. di estratto lipoideo testicolare. Peso gr. 350. Alla sezione: fistola caseosa nella zona di innesto. Adenopatia satellite. Linfoghiandole periaortiche ingrossate ed in parte in caseosi. Milza notevolmente ingrandita con noduli giganti della grandezza di una nocciuola: altri più piccoli di varia grandeza. Tutti sono duri al taglio con centro caseoso. Disseminio miliare sulla superficie epatica. Non lesioni macroscopiche ai polmoni.

Cavia n. 12. — Femmina. Peso gr. 340. Muore il 30 ottobre 1938. Ha ricevuto complessivamente 25 cc. di estratto lipoideo testicolare. Peso gr. 330. Alla sezione: linfoghiandole inguinali notevolmente ingrossate in caseosi. Linfoghandole retroperitoneali fibrocaseose con prevalenza di fenomeni fibrosi. Nel fegato appaiono pochi minuti tubercoli. Nella milza ingrandita noduli di varia grandezza fibrocaseosi. Una linfoghiandola tracheobronchiale ingrossata e due noduli miliariformi, della grandezza di una testa di spillo, grigiastri nel lobo inferiore sinistro.

Cavia n. 13. — Maschio. Peso gr. 370. Muore il 9 novembre 1938. Ha ricevuto 25 cc. di estratto lipoideo testicolare. Peso gr. 360. Alla sezione: fibrocaseosi delle linfoghiandole inguinali, periartiche. Disseminio nodulare del fegato, della milza. Linfoghiandola tracheobronchiale ingorgata. Noduli miliari sparsi sui polmoni.

Cavia n. 14. — Maschio. Peso gr. 350. Muore il 9 novembre 1938. Ha ricevuto 25 cc. di estratto lipoideo testicolare. Peso gr. 335. Reperto autoptico simile al precedente.

Cavia n. 15. — Femmina. Peso gr. 340. Muore il 9 novembre 1938. Ha ricevuto 25 cc. di estratto lipoideo testicolare. Peso gr. 340. Alla sezione reperto autoptico come il precedente.

Cavia n. 16. — Maschio. Peso gr. 350. Muore il 9 novembre 1938. Ha ricevuto 25 cc. di estratto lipoideo testicolare. Peso gr. 340. Alla sezione caseosi delle linfoghiandole inguinali. Fibrocaseosi con prevalenza dei fenomeni fibrosi delle linfoghiandole periaortiche. Disseminio nodulare sull'epididimo, sul fegato e nella milza ed ai polmoni.

Cavia n. 17. — Maschio. Peso gr. 360. Muore il 19 novembre 1938. Reperto autoptico come sopra.

Cavia n. 18. Maschio. Peso gr. 370. Muore il 30 novembre 1938. Peso gr. 360. Alla sezione reperto autoptico come il precedente.

Cavia n. 19. — Femmina. Peso gr. 340. Muore il 18 dicembre 1938. Peso gr. 350. Alla sezione enorme impacco ghiandolare inguinale in fibrocaseosi. Fibrocaseosi delle ghiandole retroperitoneali con prevalenza dei fatti fibrosi. Enorme splenomegalia con noduli di varia grandezza da una nocciuola ad una testa di spillo, ben circoscritti, alcuni completamente fibrosi: nei più grandi centro caseoso. Disseminio nodulare sulla superfice epatica ed ai polmoni. Ghiandole tracheobronchiali in caseosi.

Cavia n. 20. — Maschio. Peso gr. 350. Muore il 18 dicembre 1938. Peso gr. 330. Alla sezione reperto autoptico come il precedente.

Gruppo trattato con estratti lipoidei ipofisari

Cavia n. 1. — Femmina. Peso gr. 350. Inoculata il 18 agosto 1938 con sospensione omogenea di 1/5 mg. di bacillo bovino Vallée. Trattata con 1 cc. di estratti lipoidei ipofisari per volta, trisettimanalmente. Muore il 4 ottobre 1938. Peso gr. 340. Ha rice-

vuto complessivamente 20 cc. di estratto lipoideo. Alla sezione si trovano le ghiandole inguinali e periaortiche ingorgate. Noduli nella milza e al fegato. Reperto di broncopolmonite bilaterale.

Cavia n. 2. — Maschio. Peso gr. 360. Inoculata come sopra. Muore il 6 ottobre 1938. Ha ricevuto complessivamente 21cc. di estratto. Peso gr. 340. Alla sezione si trovano le ghiandole inguinali e periaortiche ingorgate. Noduli di varia grandezza alla milza. Nulla al fegato. Reperto di broncopolmonite bilaterale.

Cavia n. 3. — Femmina. Peso gr. 340. Muore il 10 ottobre 1938. Ha ricevuto complessivamente 22 cc. di estratto Non si può procedere all'autopsia per l'avanzato stato di putrefazione.

Cavia n. 4. Maschio. Peso gr. 355. Muore il 24 ottobre 1938. Peso gr. 340: Ha ricevuto complessivamente 25 cc. di estratto. Alla sezione ghiandole inguinali e periaortiche ingrossate, dure. Qualche nodulo alla milza, piccolo, grigiastro ben circoscritto. Nulla al fegato ed ai polmoni.

Cavia n. 5. — Maschio. Peso gr. 360. Muore il 7 dicembre 1938. Peso gr. 360. Ha ricevuto complessivamente 25 cc. di estratto. Alla sezione linfoghiandole inguinali e periaortiche ingorgate. Disseminio miliare alla milza, al fegato e qualcuno ai polmoni.

Cavia n. 6. — Femmina. Peso gr. 350. Muore il 15 dicembre. Ha ricevuto complessivamente 25 cc. di estratto. Peso gr. 345. Alla sezione si trovano le linfoghiandole inguinali ingrossate con centro caseoso. Ingorgo delle linfoghiandole periaortiche. Disseminio miliare al fegato, alla milza, al colon ed ai polmoni. Linfoghiandole peritracheobronchiali ingorgate.

Cavia n. 7. — Femmina. Peso gr. 360. Muore il 18 dicembre. Peso gr. 350. Ha ricevuto complessivamente 25 cc. di estratto. Alla sezione: reperto autoptico come il precedente.

Cavia n. 9. — Maschio. Peso gr. 360. Muore il 7 gennaio 1939. Peso gr. 360. Reperto autoptico come il precedente.

Cavia n. 10. — Femmina. Peso gr. 350. Muore il 10 gennaio 1939. Peso gr. 350. Alla sezione si trova modico ingorgo linfoghiandolare inguinale e periaortico. Qualcuna con centro in caseosi. Nella milza si nota un unico tubercolo gigante, grande come un pisello; ben delimitato, duro, fibroso, senza segni di caseosi. Nulla al fegato. Linfoghiandole mediastiniche ingorgate. Nulla ai polmoni.

Cavia n. 11. — Femmina. Peso gr. 350. Muore il 10 gennaio 1939. Peso gr. 340. Alla sezione si trova reperto autoptico uguale al precedente.

Cavia n. 12. — Femmina. Peso gr. 355. Muore il 10 gennaio 1939. Peso gr. 350. Alla sezione reperto autoptico come il precedente.

Cavia n. 13. — Femmina. Peso gr. 340. Muore il 10 gennaio 1939. Peso gr. 330. Alla sezione reperto autoptico uguale al precedente.

Cavia n. 14. — Maschio. Peso gr. 350. Muore il 9 febbraio 1939. Peso gr. 345. Alla sezione si riscontrano le linfoghiandole inguinali e periaortiche ingrossate, dure, fibrose, senza segni di caseosi. Noduli di varia grandezza alla milza, grigiastri, ben circoscritti, duri, senza segni di caseosi. Noduli multipli al fegato ed ai polmoni.

Cavia n. 15. — Maschio. Peso gr. 360. Muore l'8 marzo 1939. Alla sezione ingorgo delle linfoghiandole inguinali, periaortiche e retrosternali. Disseminio miliare alla milza, al fegato ed ai polmoni.

Cavia n. 16. — Femmina. Peso gr. 350. Muore il 12 marzo 1939. Peso gr. 350. Alla sezione diffusione miliare in tutti gli organi.

Cavia n. 17. — Maschio. Peso gr. 355. Muore il 12 marzo 1939. Peso gr. 360. Alla sezione adenopatia inguinale e periaortica con segni di modica caseosi centrale. Alla milza enorme nodulo tubercolare della grandezza di una noce, duro, fibroso, senza caseosi. Intorno nodulini di varia grandezza.

Cavia n. 18. — Maschio. Peso gr. 360. Muore il 12 marzo 1939. Peso gr. 350. Alla sezione adenopatia ghiandolare inguinale, periaortica, mediastinica. Disseminio nodulare in tutti gli organi.

Caso n. 19. — Femmina. Peso gr. 355. Muore il 27 marzo 1939. Peso gr. 340. Alla sezione linfoghiandole inguinali enormi, caseose con qualche punto calcificato. Linfoghiandole periaortiche non ingrossate. Milza con noduli fibrosi di diversa grandezza. Noduli al fegato. Linfoghiandole mediastiniche ingrossate con punti calcificati.

Cavia n. 20. — Maschio. Peso gr. 350. Muore il 27 marzo 1939. Peso gr. 350. Alla sezione reperto autoptico come il precedente.

GRUPPO TRATTATO CON ESTRATTI LIPOIDEI SPLENICI

Cavia n. 1. — Maschio. Peso gr. 360. Inoculata con una sospensione omogenea di 1/5 mgr. di bacillo bovino tubercolare Vallée. Trattata con 1 cc. di estratto lipoideo per volta, trisettimanalmente. Muore il 3 settembre 1938. Ha ricevuto complessivamente 8 cc. di estratto. Alla sezione reperto di coccidiosi.

Cavia n. 2. — Femmina. Peso gr. 350. Inoculata come sopra. Muore il 7 settembre 1938. Peso gr. 340. Ha ricevuto complessivamente 10 cc. di estratto. Alla sezione si riscontra reperto di coccidiosi.

Cavia n. 3. — Femmina. Peso gr. 350. Muore il 7 settembre 1938. Reperto di coccidiosi.

Cavia n. 4.— Maschio. Peso gr 365. Muore il 16 ottobre 1938. Peso gr. 360. Ha ricevuto complessivamente 24 cc. di estratto splenico. Alla sezione si riscontrano le linfoghiandole inguinali e periaortiche ingrossate ed in caseosi. Qualche nodulo miliare al fegato ed alla milza. Nulla ai polmoni.

Cavia n. 5. — Maschio. Peso gr. 360. Muore il 14 novembre 1938. Peso gr. 350. Ha ricevuto complessivamente 25 cc. di estratto. Alla sezione linfoghiandole inguinali e periaortiche ingrossate con scarsa caseosi. Noduli miliari al fegato ed alla milza. Nulla ai polmoni.

Cavia n. 6. — Femmina. Peso gr. 350. Muore il 14 novembre 1938. Peso gr. 355. Alla sezione reperto autoptico come il precedente.

Cavia n. 7. — Femmina. Peso gr. 340. Muore il 16 novembre 1938. Peso gr. 330. Alla sezione linfopatia inguinale e periaortica. Disseminio nodulare alla milza ed al fegato. Nulla ai polmoni.

Cavia n. 8. — Maschio. Peso gr .365. Muore il 16 novembre 1938. Peso gr. 360. Alla sezione reperto autoptico come il precedente.

Cavia n. 9. — Femmina. Peso gr. 345. Muore il 21 novembre 1938. Peso gr. 340. Alla sezione si trovano le linfoghiandole inguinali e periaortiche ingrossate, in parte caseificate. Noduli di diversa grandezza, duri, ben delimitati, fibrosi, alla milza. Pochi noduli miliari al fegato. Linfoghiandola mediastinica ingrossata. Nulla ai polmoni.

Cavia n. 10. — Femmina. Peso gr. 340. Muore il 15 dicembre 1938. Peso gr. 340. Alla sezione ingorgo linfoghiandolare inguinale e retroperitoneale. La milza notevolmente ingrossate, è ricoperta da noduli di grandezza varia, duri, fibrosi, senza segni di caseificazione. Noduli miliari al fegato. Linfoghiandole mediastiniche ingorgate. Noduli miliari, grigiastri, ben delimitati diffusi ai polmoni.

Cavia n. 11. — Fermina. Peso gr. 350. Muore il 15 dicembre 1938. Peso gr. 335. Alla sezione reperto autoptico come il precedente.

Cavia n. 12. — Maschio. Peso gr. 350. Muore il 18 dicembre 1938. Peso gr. 340. Alla sezione linfoghiandole ingrossate con scarsi segni di caseificazione nelle varie stazioni con disseminio miliare in tutti gli organi.

Cavia n. 13. — Maschio. Peso gr. 355. Muore il 18 dicembre 1938. Peso gr. 340. Alla sezione reperto autoptico come il precedente.

Cavia n. 14. — Femmina. Peso gr. 340. Muore il 10 gennaio 1939. Peso gr. 350. Alla sezione linfoghiandole inguinali ingrossate notevolmente in caseosi. Ghiandole periartiche e mediastiniche ingrossate. Disseminio miliare alla milza ed al fegato. Nulla ai polmoni.

Cavia n. 15. Femmina. Peso gr. 350. Muore il 10 gennaio 1939. Alla sezione reperto autoptico uguale al precedente.

Cavia n. 16. — Maschio. Peso gr. 370. Muore il 12 marzo 1939. Peso gr. 360. Alla sezione linfoghiandolare inguinale ingrossate ed in caseosi. Linfoghiandole periaortiche ingrossate e caseificate. Milza tempestata di noduli di diversa grandeezza; di cui qualcuno enorme. I noduli sono duri, fibrosi con piccolo centro necrotico. Noduli al fegato. Nulla ai polmni.

Cavia n. 17. — Femmina. Pesa gr. 360. Muore il 12 marzo 1939. Peso gr. 355. Alla sezione reperto autoptico come il precedente.

Cavia n. 18. — Maschio. Peso gr. 355. Muore il 12 marzo 1939. Alla sezione linfoghiandole ingrossate e in caseosi all'inguine e al mediastino. Disseminio noduare al fegato, alla milza ed ai polmoni.

Cavia n. 19. — Femmina. Peso gr. 350. Muore il 3 aprile 1939. Peso gr. 350. Alla sezione reperto autoptico come il precedente.

Cavia n. 20. — Maschio. Peso gr. 360. Muore il 3 aprile 1939. Peso gr. 350. Alla sezione ghiandole inguinali enormi, in caseosi. Caseosi delle ghiandole periaortiche. Ghiandole mediastiniche ingrossate. Disseminio miliare, nella milza, che è notevolmente ingrandita, nel fegato ed ai polmoni.

Dai dati suesposti possiamo constatare che gli estratti lipoidei, da noi studiati, hanno realmente un'azione sul decorso dell'infezione tubercolare, azione, però diversa da estratto ad estratto.

Possiamo affermare che gli estratti lipoidei testicolari hanno una decisa azione dannosa sull'evoluzione del processo perchè delle cavie con essi trattate nessuna è sopravvissuta al di là del quarto mese, quando del gruppo controllo erano in vita ancora dieci cavie e cioè il 50 % degli animali in esperimento. La curva di sopravvivenza degli animali di questo gruppo, praticamente uguale a quella dei controlli fino al secondo mese dell'infezione, da questo tempo se ne discosta decisamente, precipitando allo zero circa due mesi e mezzo prima.

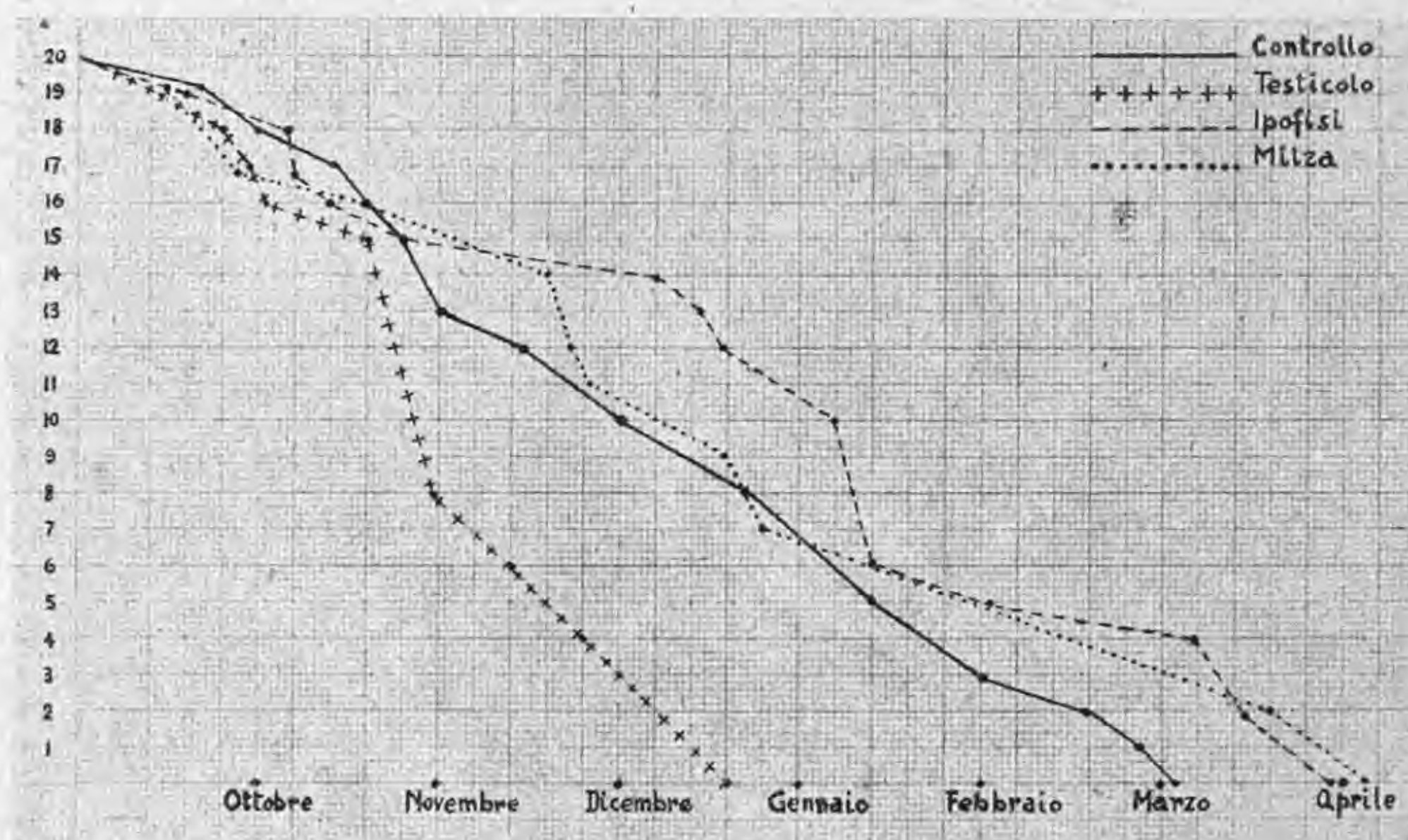
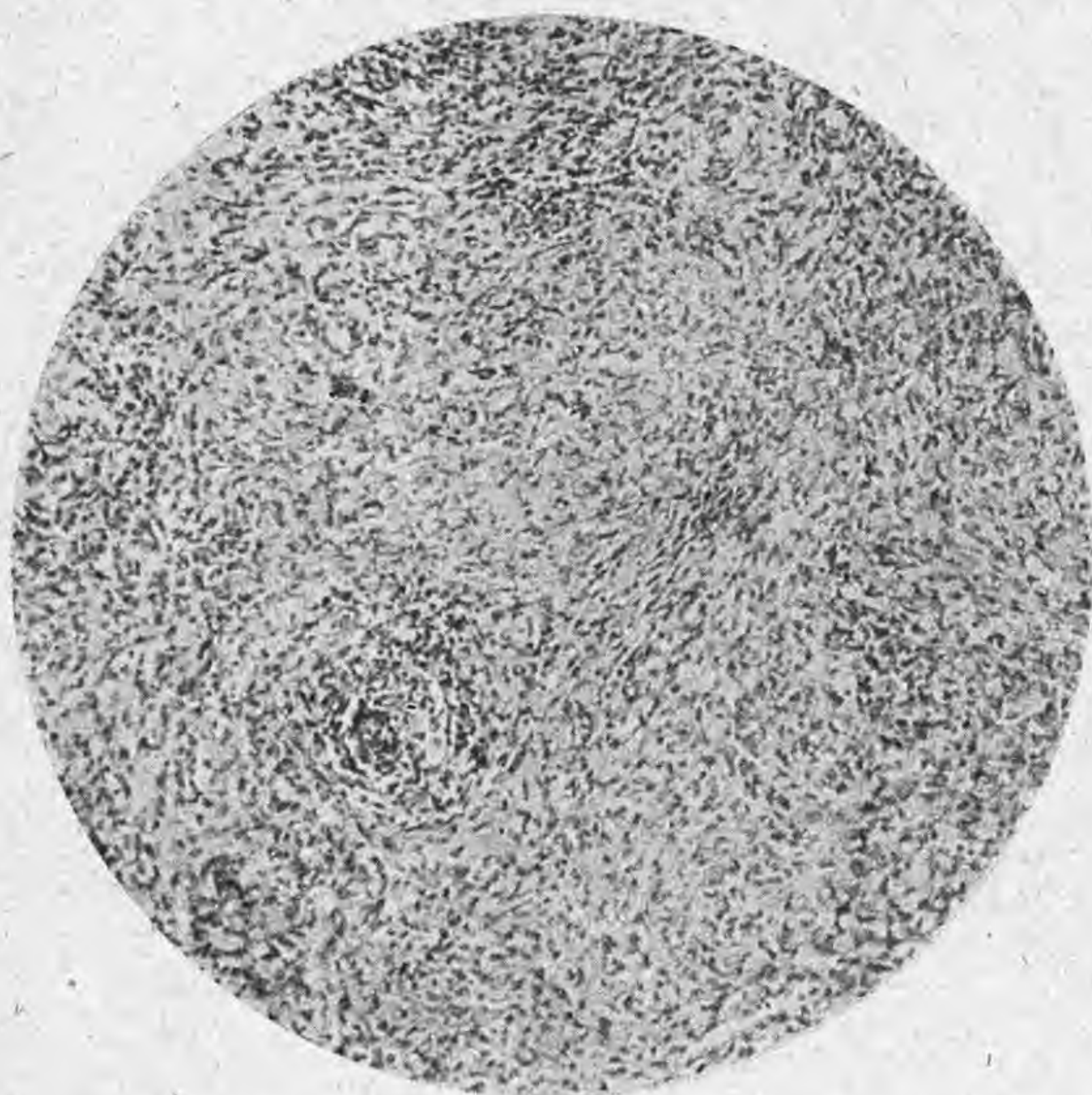



Diagramma di sopravvivenza

Da notare che in quasi tutte le cavie di questo gruppo, all'autopsia, notavasi una netta prevalenza dei fatti fibrotici su quelli di caseificazione.

Gli estratti lipoidei splenici ed ipofisari, invece, mostrano avere una azione favorevole sul decorso della malattia.

Gli animali di questi due gruppi sono sopravvissuti di circa un mese agli ultimi del gruppo controllo. Quando moriva l'ultima cavia controllo ne sopravvivevano ancora cinque (25 %) del gruppo trattato con i lipoidi ipofisari e sette (35 %) del gruppo trattato con i lipoidi splenici.

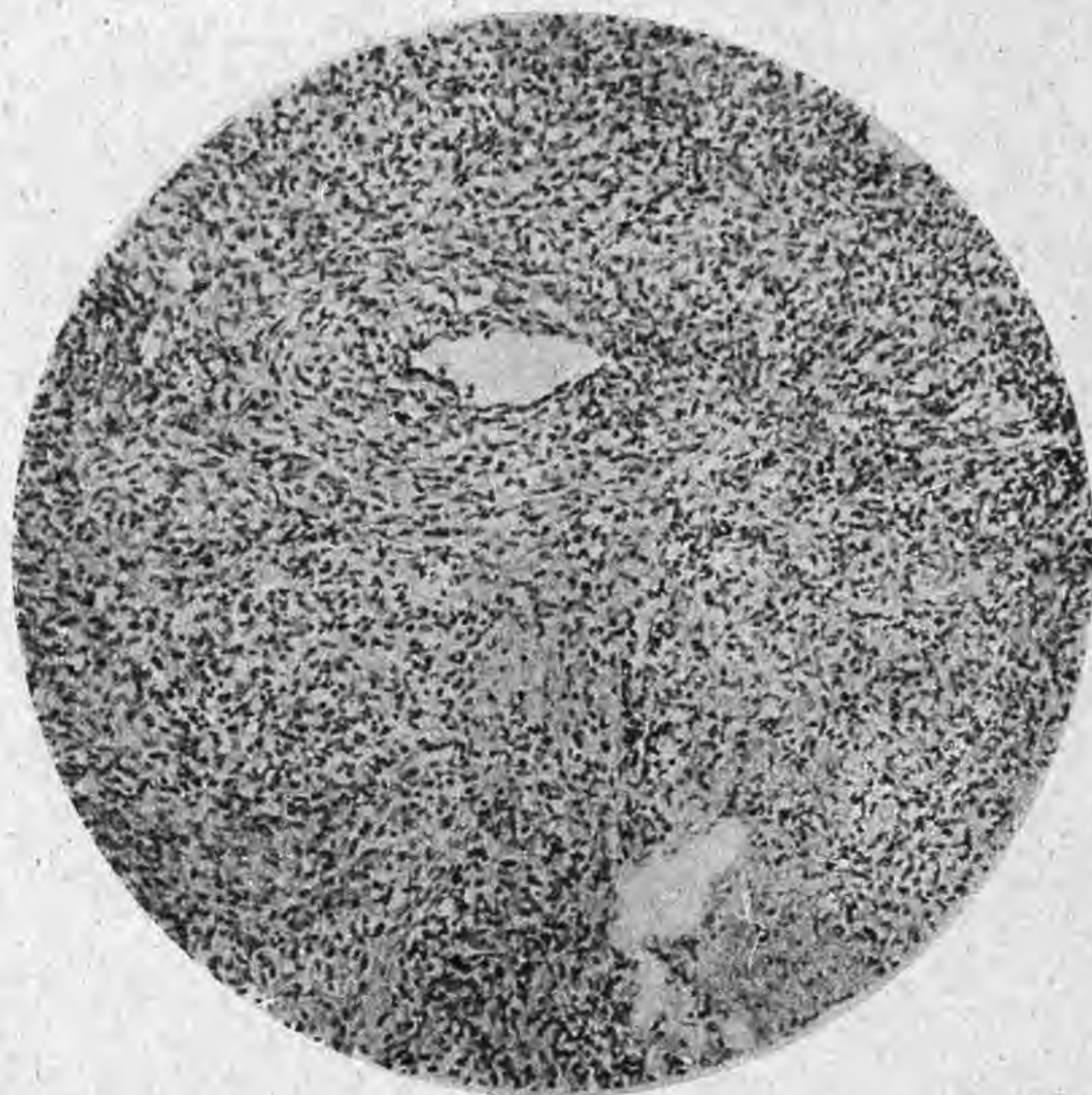
Studiando le curve di sopravvivenza degli animali trattati con questi estratti, possiamo vedere come in un primo tempo, corrispondente al periodo del trattamento, esse di poco si allontanano da quella degli animali del gruppo controllo: incominciano a divergere soltanto all'inizio del terzo mese di infezione. Da questo tempo, mentre la curva degli animali controllo segue una progressiva, continua discesa, le altre due presentano un periodo di stazionarietà, più evidente in quella degli animali trattati con estratti ipofisari. Al quarto mese, mentre la sopravvivenza degli animali di questo gruppo si mantiene sempre alta, quella degli animali trattati con estratti splenici si abbassa sensibilmente fino ad uguagliare quella dei controlli. Dopo il sesto mese d'infezione, però, per il precipitare della curva degli animali trattati con i lipoidi ipofisari le due curve si riavvicinano e mantenendosi decisa-

MICROFOTOGRAFIA 1. — Linfoghiandola di cavia (inoculata estratto di testicolo) (color. ematossilina-eosina).

mente superiori a quella dei controlli vanno quasi parallelamente ad estinguersi. In complesso, dall'analisi del diagramma di sopravvivenza si può affermare che mentre nei primi cinque mesi la mortalità degli animali trattati con estratti splenici è praticamente uguale a quella degli animali controlli, in un secondo periodo, dal quinto mese in poi, la sopravvivenza di essi è maggiore sia nel numero che nel tempo a quella dei controlli.

La sopravvivenza degli animali trattati con estratti lipoidei ipofisari è sempre, fin dall'inizio, maggiore benchè più evidente dal terzo al sesto mese di malattia.

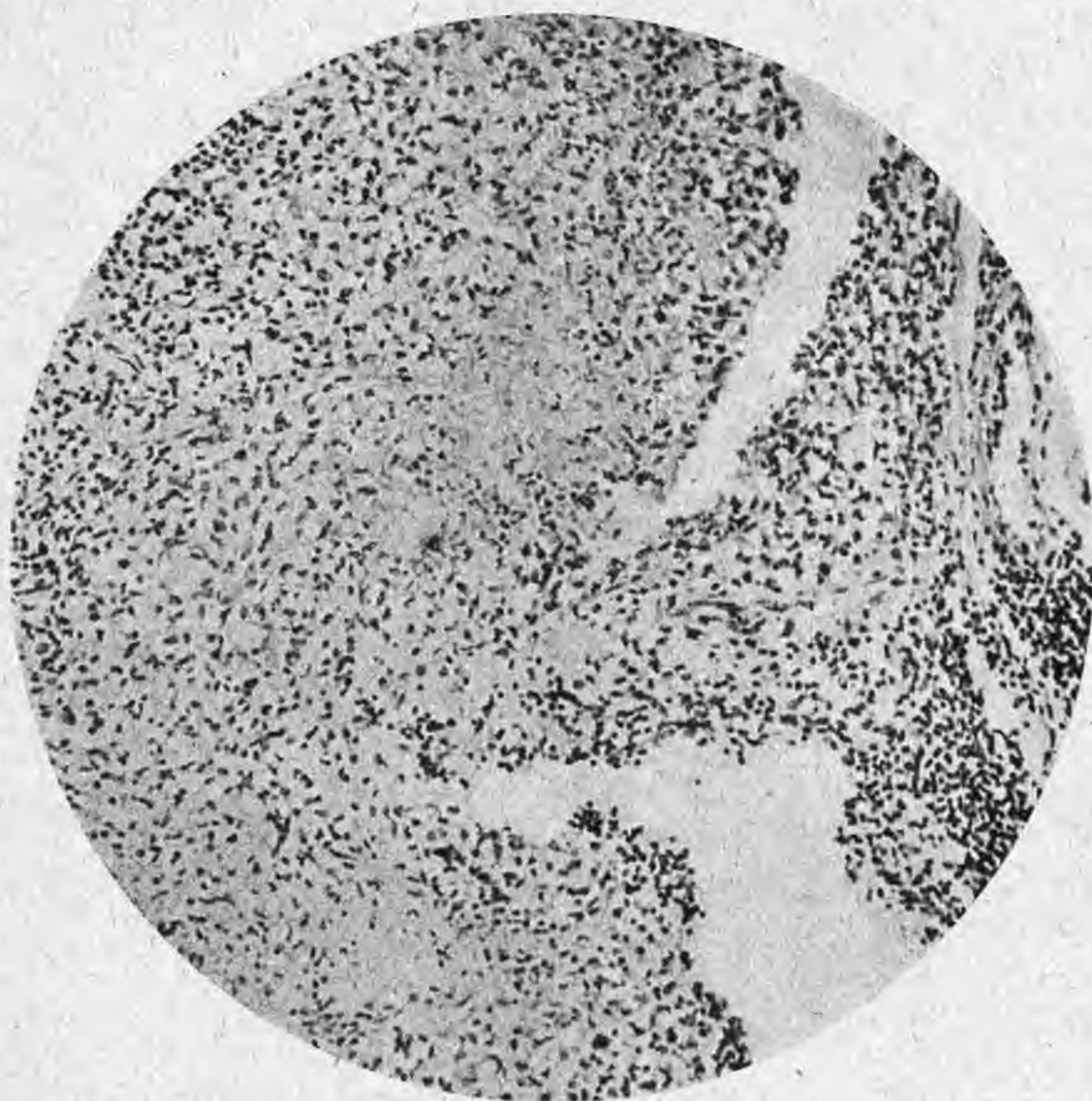
Per quanto riguarda il quadro istologico crediamo opportuno dare una descrizione riassuntiva. Degli esami dei pezzi prelevati possiamo affermare che i lipoidi testicolari e splenici influenzano notevolmente la risposta tissurale all'infezione tubercolare, realizzando essi due tipi di risposta profondamente differenti, che si possono considerare come esponenti estremi di una stessa serie. Nelle cavie trattate con testicolo, infatti, il fenomeno che domina il quadro è la fibrosi precocissima, estesa, con netta tendenza del barrieramento

delle lesioni, che restano perfettamente circoscritte con scarsa tendenza alla caseosi centrale. Come si può ben vedere dalle annesse microfotografie, la proliferazione di tessuto alla periferia dei noduli è vivacissima e presumibilmente, in una prima fase, a tipo emoistioblastico con precocissima evoluzione fibroblastica che conduce quasi subito alla fase fibroblastica, che si riscontra costantemente all'autopsia.

Con la milza, invece, il quadro è profondamente diverso come tipo cellulare quantunque simile come architettura generale. Anche qui, infatti, si riscontra vivace reazione tissurale con netta tendenza al barrieramento dei noduli entro i quali più scarsa che mai è la caseosi. Però un attento esame con colorazioni specifiche dimostra che in seno ad una rigogliosa proliferazione reticolare i fenomeni di connettivazione sono molto scarsi ed in qualche punto assenti.

MICROFOTOGRAFIA 2. — Linfoghiandola di cavia inoculata con estratto di milza (color. ematossilina-eosina).

Se si prende, in altri termini, come testo il tipo di reazione che si osserva abitualmente attorno ai focolai tubercolari della cavia non trattata si può affermare che in tutte e due le serie in questione si osserva una maggiore ricchezza di tessuto reattivo, che in un caso è esclusivamente reticolare ed in un altro esclusivamente fibroblastico, mentre nella cavia non trattata la reazione istoide è seguita nel tempo e si alterna nello spazio con quella fibroblastica, che segue alla prima quando il focolaio tende a spegnersi nella sua attività. A questo tipo di reazione normale, con succedersi di fasi reticolari e fibroblastiche, sembra corrispondere maggiormente il gruppo di animali trattati con lipoidi ipofisari. In questi, pur notandosi una attivazione della proliferazione tissurale perifocale, non sembra in alcun caso prevalere nè una troppo precoce fibroblastizzazione nè una troppo tardiva persistenza della della fase reticolare. In sostanza possiamo affermare che in presenza dello stimolo patologico costituito dall'infezione tubercolare, il trattamento lipoideo influisce grandemente sulla risposta tissurale, sia dal punto di vista quali-

tativo che quantitativo. Stimolazione in tutti e tre i casi, ma per la milza un netto indirizzo citoevolutivo emoistioblastico con inibizione della evoluzione fibroblastica; per il testicolo fibrificazione precocissima che abolisce rapidamente la componente di cellule mesenchimali. Per l'ipofisi invece si ha una stimolazione che non compromette in un senso definito l'indirizzo citoevolutivo, lasciando che la metaplasia del tessuto neorformato avvenga secondo l'ordine seguito nell'animale non trattato.

Riportandoci, ora, alla sopravvivenza delle cavie trattate con i tre diversi lipoidi, a prima vista, il comportamento dell'evoluzione dell'infezione, più rapida negli animali trattati con testicolo, più lenta in quelli trattati con ipofisi e milza sembrerebbe discordante con i quadri istologici accennati. Ma

MICROFOTOGRAFIA 3. — Linfoghiandola di cavia (inoculata estratto ipofisario), (color. ematossilina-eosina).

ciò è solo in apparenza, perchè se la cospicua fibrosi, che circonda i noduli tubercolari degli animali trattati con lipoidi testicolari, può, da un punto di vista strettamente istologico, essere interpretata in senso favorevole alla guarigione del processo, essa in realtà è dannosa se si considera che è precocissima e porta alla soppressione quasi completa delle cellule a tipo mesenchimale, che rapresenterebbero i veri agenti attivi della difesa, come risulta anche dal nostro studio in cui è evidente che la maggiore sopravvivenza è legata ad una più intensa reazione reticulo-istiocitaria indotta dagli estratti lipoidei splenici e ipofisari.

Questi dànno una sopravvivenza maggiore rispetto a controlli, ed agli estratti ipofisari bisogna riconoscere una netta superiorità nei primi mesi di esperimento. Qualora questo fenomeno, per ora troppo modesto per essere valorizzato in pieno, dovesse essere confermato da successiva esperienze si potrebbe affermare che tale superiorità è dovuta al fatto osservato della stimolazione aspecifica del connettivo senza un definito indirizzo citoevolutivo, co-

me, cioè, se i lipoidi ipofisari influenzassero solo quantitativamente le reazioni normali di difesa senza turbarne il naturale succedersi delle fasi. Il tessuto verrebbe lasciato libero di svolgere la sua reazione fisiopatologica adatta al momento di evoluzione del processo.

Quello, però, che a noi interessa di mettere bene in evidenza a conclusione del presente lavoro è che la fibrosi non rappresenta di per sè una causa determinante nell'evoluzione relativamente benigna del processo tubercolare. Noi siamo abituati in clinica ed anatomia patologica a considerare come tendente alla guarigione un focolaio tubercolare in cui dominano i fatti di fibrosi. Se questo è giusto, i risultati sopraddetti ci ammoniscono a non confondere la causa con l'effetto. Sono la relativa benignità del processo e l'efficiente reazione dell'organismo che consentono la fibrosi terminale, mentre invece una fibrosi troppo precoce, attraverso alla contemporanea depressione funzionale delle cellule reticulo-istiocitarie costituisce un danno notevole.

Secondo questo concetto estesa fibroblastizzazione del tessuto rappresenterebbe un fenomeno di invecchiamento e di riposo del tessuto reattivo di fronte ad un processo spento o attenuato, mentre soltanto la vivace reazione reticulo-istiocitaria rappresenterebbe il vero stato di difesa del tessuto stesso. Bisogna però aggiungere che presumibilmente anche una troppo prolungata inibizione dei processi fibrotici possa costituire un danno, specialmente se estesa alla fase di estinsione del processo tubercolare. In tal modo si potrebbe spiegare la frequente riattivazione delle lesioni specifiche osservata in clinica dopo splenoterapia.

Dobbiamo ora domandarci se tali effetti degli estratti lipoidi siano di natura ormonica o siano da attribuirsi ad una azione aspecifica dei lipoidi tissurali in genere.

Prematura sarebbe ogni affermazione, ma la diversa azione esplicata da essi, sia sul decorso dell'infezione, sia sui quadri istologici e la concordanza dei nostri risultati con quelli degli AA. che si sono occupati dell'influenza degli estratti acquosi testicolari e splenici sull'evoluzione della tubercolosi sia nell'uomo che nell'animale, ci fanno propensi a credere che ci troviamo di fronte a lipoidi ad azione ormonica sul S.R.I., imprimente, ciascuno, a tale sistema un indirizzo citoevolutivo proprio.

Conclusioni.

Il trattamento con lipoidi testicolari provoca nella tubercolosi sperimentale della cavia da una parte una fibrosi precocissima del tessuto che circoscrive i noduli tubercolari, dall'altra provoca un netto acceleramento della curva di mortalità rispetto ai controlli.

La milza provoca una rigogliosa reazione reticulo-istiocitaria con barrieramento dei noduli e relativa inibizione dei fenomeni caseotici. L'azione sulla curva di mortalità è favorevole.

L'ipofisi provoca una vivace reazione tissurale in cui la frazione reticulo-istiocitaria e la frazione fibroblastica — collagena sono ugualmente rappresentate. La curva di mortalità si avvicina a quella della milza, restandone inferiore decisamente nel primo periodo dell'esperimento.

Questi dati portano a concludere che la fibrosi è l'esponente e la conseguenza di un miglioramento del processo, ma non rappresenta di per sè una causa di miglioramento qualora artificialmente troppo precocemente in-

dotta. Anzi in queste condizioni essa determina una netta diminuzione della resistenza dell'organismo all'infezione.

BIBLIOGRAFIA.

1. BAYLE. Rev. Méd., T. 31, 1911.
   ID. Presse Médicale, 23 settembre 1925.
   ID. Medical World, 27 novembre 1925.
   ID. Presse Médicale, n. 36, 1928, p. 1563.
2. BOQUET A. e NÈGRE L. C. R. Acad. Sciences, 3 marzo 1925.
3. BUCURA. Cit. da PENDE.
4. HEUMANN. Beitr. z. Klin. d. Tuberck., Bd. 75, 1931.
5. HUTTER. Wien. Klin. Woch., 1929.
6. JULLIEN L. C. R. Soc. Biol., 93, p. 1311.
7. LONG EDMOND R. e ARTHUR J. VORWALD. Amer. Rev. of Tub., 32, 1930, p. 636.
8. MAYER A. e SCHAEFER J. Journ. de Physiol. et Path. générale 15, 1913.
9. NÈGRE L. Annales de l'Institut Pasteur, 1932, XLIX, p. 319.
   ID. Annales de l'Institut Pasteur, 1933, pag. 697.
   ID. Rev. de la Tubercolose, 13, n. 9, novembre 1932, p. 889.
   ID. C. R. Soc. Biol., 109, 9 aprile 1932, p. 1107.
   ID. C. R. Soc. Biol., 1° aprile 1933.
10. PENDE. N. Endocrinologia, Vallardi, Milano 1923.
11. PIAZZA. Cultura Medica Moderna, 1930.
12. REITANO R. *La milza nella infezione tubercolare*, Treves, Milano 1938.
13. RUTTGERS e KAMSLER. Cit. da REITANO.
14. SEDYCH A. e SELIBER J. C. R. Soc. Biol., 97, giugno 1928.
15. TROTEANU V. C. C. R. Soc. Biol., 102, p. 145.
16. WARNÈIROS. Cit. da PENDE.
17. TORRIOLI e PUSIC. Pathologica, 1936, n. 533.
18. TORRIOLI M. Policlinico, Sez. Med., 1939, XLVI.

II.

ISTITUTO CARLO FORLANINI
CLINICA TISIOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
Direttore: prof. E. MORELLI

Le condizioni di circolo nel sistema dei piccoli vasi polmonari dopo apertura dell'addome.

(Rapporti funzionali tra torace e addome).

R. FERRETTI S. CHIODI

Le presenti esperienze fanno seguito ad una serie di ricerche già condotte nel nostro Istituto sulle variazioni dell'irrorazione sanguigna polmonare provocate da particolari condizioni meccaniche. In due note precedenti Ferretti e Costantini studiarono le modificazioni della circolazione nei piccoli vasi del polmone durante la tachipnea, la sospensione del respiro, la iperdilatazione polmonare provocata e nella atelettasia. Precedentemente Monaldi e collaboratori avevano messo in evidenza le modificazioni dell'irrorazione del polmone sottoposto a pneumotorace artificiale.

Questa nostra indagine ha lo scopo di studiare se in seguito all'apertura dell'addome si manifestano modificazioni dello stato funzionale dei piccoli vasi del polmone, e quindi precisare i caratteri, l'estensione e la sede delle eventuali alterazioni.

L'animale prescelto per le esperienze è stato il cane. Per la tecnica abbiamo proceduto nel seguente modo: previa anestesia generale con Evipan Sodico si eseguiva lungo la linea mediana dell'addome, un'ampia incisione a tutto spessore della parete addominale, peritoneo compreso, mettendo così in ampia comunicazione con l'esterno il cavo peritoneale. Dopo aver fatta un'emostasi accurata si lasciava trascorrere un'ora e quindi si iniettavano per via endovenosa 40-50 cc. di una sospensione di inchiostro di China all'1 % in liquido di Ringer e si sacrificava l'animale tra il 2° ed il 3° m' dall'inizio della iniezione. Si eseguiva subito l'autopsia. Si verificava se gli organi sottodiaframmatici avevano perduto l'adesione con il diaframma e in tutti i casi abbiamo constatato la interposizione di gas tra questo muscolo e gli organi sottostanti.

Dopo aver estratti gli organi endotoracici in blocco ed averli lavati in acqua corrente, si procedeva ad un primo esame esterno macroscopico dopo di che si prelevavano in corrispondenza di ciascun lobo i pezzi per l'esame istologico, che venivano posti a fissare in alcool.

Le varie sezioni di ogni pezzo venivano colorate con ematossilina e eosina e con la sola eosina.

I soggetti così studiati sono stati cinque: i reperti ottenuti, a parte piccole variazioni individuali quantitative, hanno presentato in tutti, gli stessi caratteri generali per cui ci limitiamo a darne solo un complessivo riassunto.

All'esame macroscopico l'aspetto dei vari lobi era del tutto normale. Microscopicamente si sono osservati i seguenti quadri:

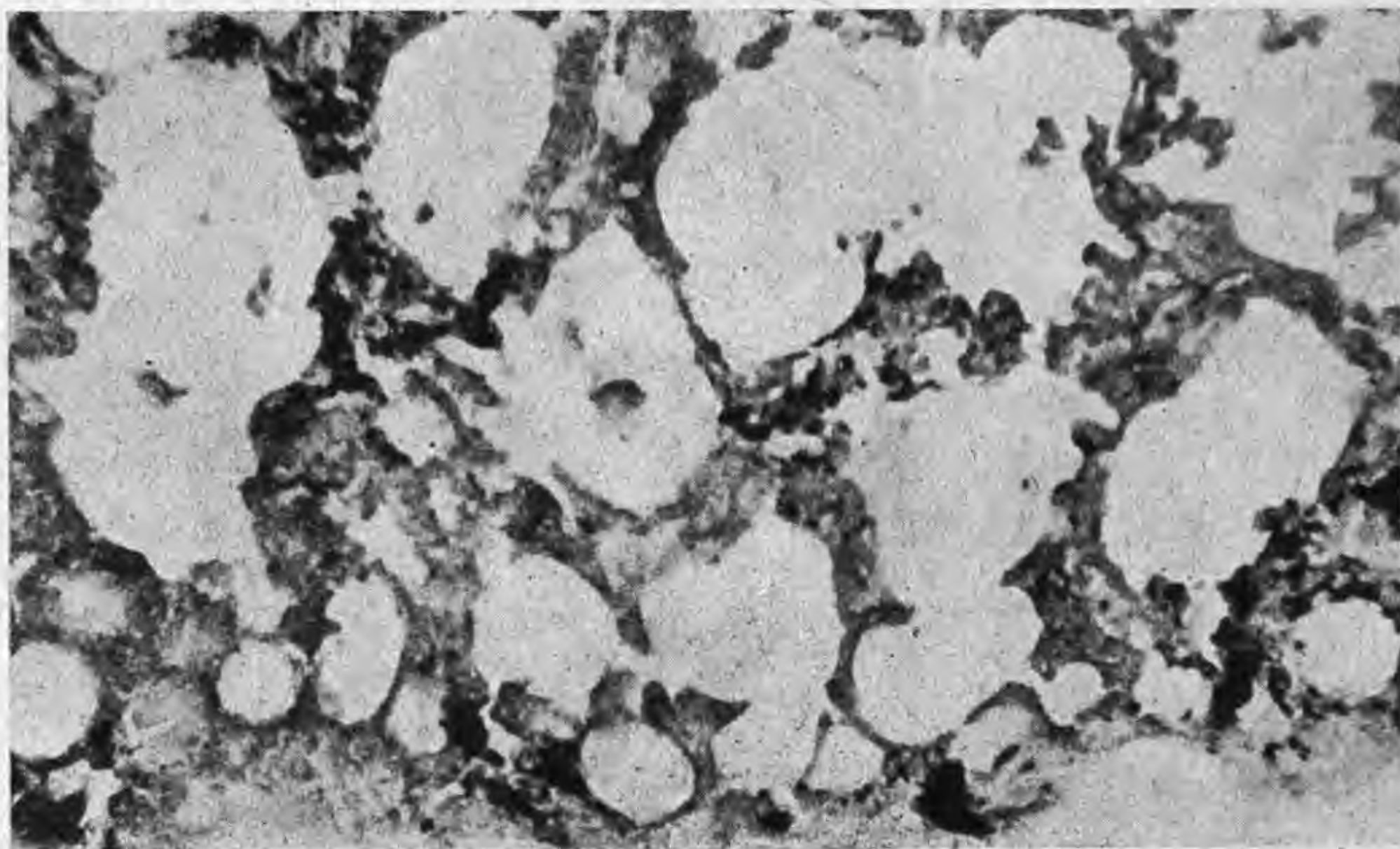



Fig. 1. — Lobo inferiore. Polmone normale. Distribuzione dell'inchiostro di China a granuli e a piccoli ammassi.

Le sezioni istologiche prelevate in corrispondenza dei lobi medi e dei lobi superiori presentavano sempre un aspetto completamente normale. In esse l'inchiostro di china si mostrava distribuito secondo le modalità già descritte da Monaldi per il polmone normalmente disteso (fig. 1) cioè sotto forma granulare più o meno omogenea con presenza di piccoli ammassi e di strisce di granuli; tale aspetto non ha carattere di uniformità nel senso che osservando zone differenti dello stesso polmone si notano sensibili differenze sia nella quantità che nell'aspetto della distribuzione del pigmento.

A forte ingrandimento la distribuzione granulare appariva essere in rapporto con gli elementi cellulari dell'alveolo, mentre i piccoli ammassi e le strisce si notavano in corrispondenza dei setti, delle pareti vasali, e nell'interno di essi (fig. 2).

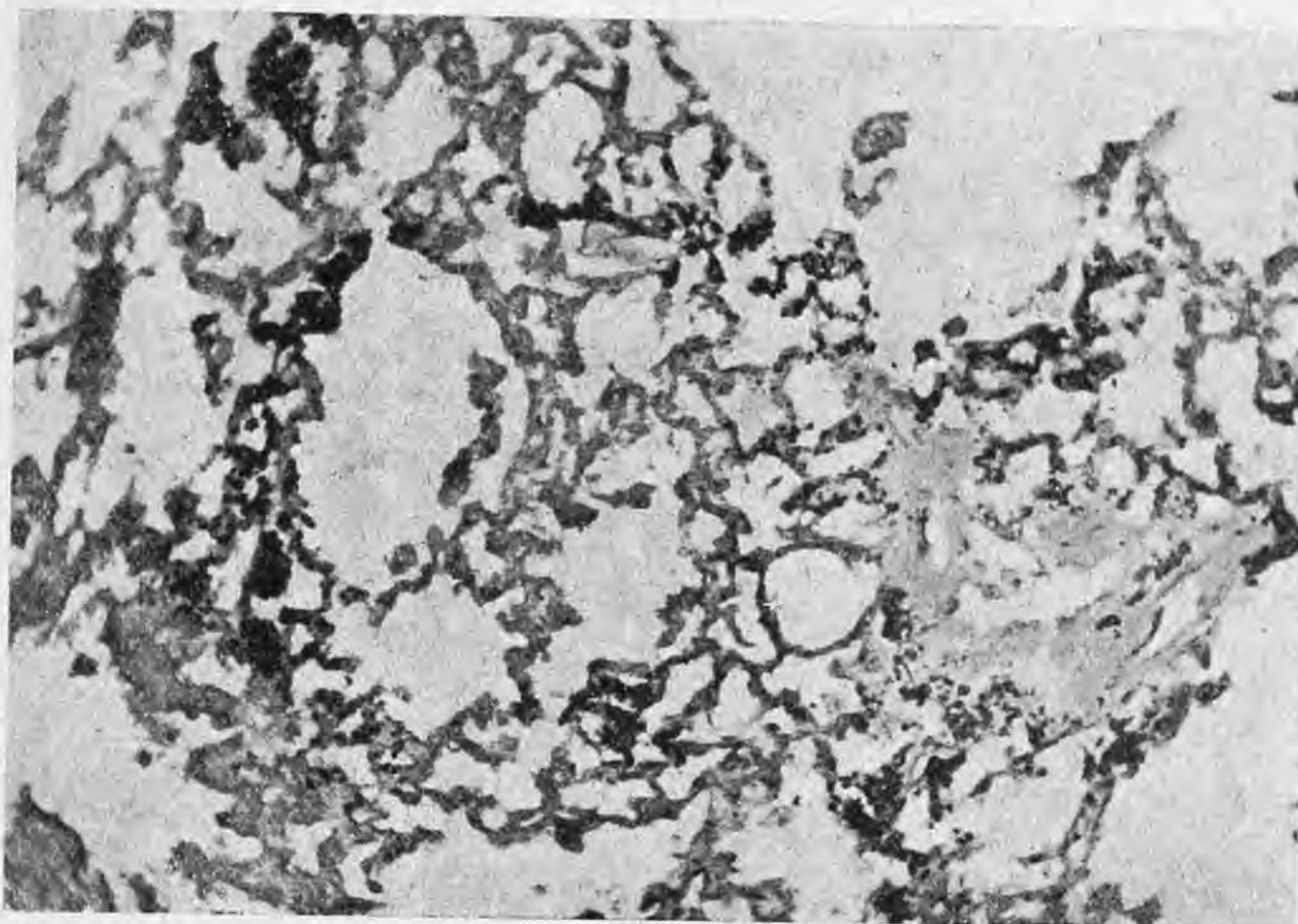



FIG. 2. — Lobo superiore. Distribuzione omogenea dell'inchiostro di China a granuli ed a piccoli ammassi.

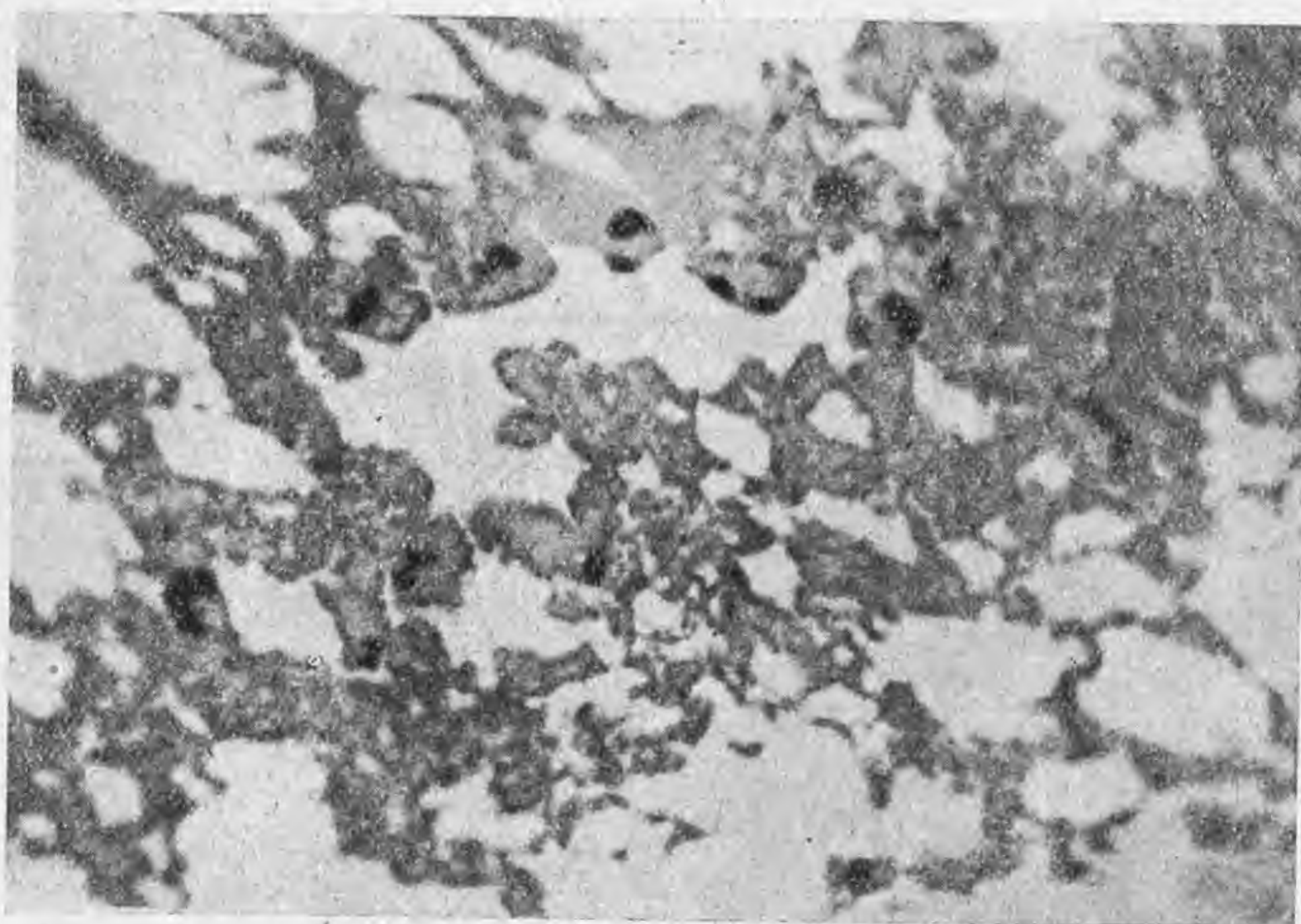



FIG. 3. — Lobo inferiore. Notare la distribuzione dell'inchiostro di China prevalentemente ad ammassi di granuli.

I preparati dei lobi inferiori presentavano invece un aspetto alquanto diverso. A piccolo ingrandimento si notava una modica diminuzione del contenuto aereo degli alveoli per cui questi apparivano un po' rimpiccioliti. I piccoli bronchi, i bronchioli e i piccoli vasi non mettevano in evidenza alcuna alterazione della loro fisionomia e della loro struttura. L'in-

chiostro di China mostrava una distribuzione caratterizzata quasi esclusivamente da accumuli più o meno grandi di granuli, e più o meno numerosi a seconda dei casi, mentre notevolmente ridotta appariva la distribuzione granulare; pertanto si verificavano delle larghe zone di esclusione (fig. 3).

Per i risultati ora esposti si può dunque concludere che in seguito all'apertura dell'addome si hanno delle variazioni sensibili nella distribuzione dell'inchiostro di China a livello dei lobi polmonari inferiori. Nei precedenti lavori già citati, prima da Monaldi e poi da noi, è stato detto che non può non ammettersi che esista un intimo rapporto tra stato della corrente circolatoria e reperto dell'inchiostro di China nel polmone, e più precisamente tra stato funzionale dei piccoli vasi e distribuzione delle micelle di pigmento. Fu infatti osservato che quando sperimentalmente veniva provocata una esclusione dal circolo di una quantità di capillari superiore a quella che si ha in condizioni fisiologiche, si rilevava nei preparati istologici una netta diminuzione della distribuzione granulare dell'inchiostro di China, fino in qualche caso alla sua completa scomparsa, mentre permanevano gli accumuli di pigmento, che come è già stato detto, sono inerenti ai vasi di calibro maggiore e quindi dotati di una più grande autonomia funzionale.

Venne anche ammesso, attraverso numerose argomentazioni di ordine fisiopatologico, che qui riteniamo di non dover riportare perchè già esposte nelle note precedenti, che la regolazione funzionale dei capillari alveolari sembra strettamente legata alle condizioni meccaniche dell'alveolo ed al complessivo equilibrio toraco polmonare.

Dopo queste promesse, e per potere più facilmente interpretare i risultati ottenuti, riteniamo necessario fare un breve cenno su alcune di quelle che sono le concezioni odierne sui rapporti tra torace e addome.

Il diaframma oltre che a partecipare direttamente all'attività respiratoria, rappresenta con la sua funzione di setto divisorio tra le due cavità toracica e addominale, un elemento fondamentale dell'equilibrio toracopolmonare contribuendo con la sua azione, in condizioni normali, all'euritmia funzionale dei visceri che hanno rapporto con esso.

Questa complessa funzione diaframmatica è regolata da molteplici fattori, e cioè dalla sua funzione, dal suo tono, dalla sua struttura anatomica, e infine dai rapporti che esso contrae con gli organi vicini, e che vi ripercuotono le loro azioni meccaniche.

Fisiologicamente pertanto si potrebbe riassumere l'equilibrio diaframmatico allo stato di riposo come la risultante del potere del muscolo tendente a mantenere la propria fisionomia e la propria sede, modificato da un lato dalla ventosazione polmonare e dall'altro dalle resistenze opposte dai visceri addominali adesi; quest'ultime agiscono in contrasto con la prima per cui il diaframma risponde solo limitatamente al richiamo concentrico polmonare.

L'apertura dell'addome modifica l'equilibrio statico del diaframma per sottrazione delle resistenze addominali a seguito di interposizione di aria a livello della sua faccia inferiore, dal che consegue un risollevamento più cospicuo verso il torace.

In parte direttamente e in parte come conseguenza si hanno anche variazioni dell'equilibrio dinamico. Per effetto della modificata posizione e forse

pure in rapporto con un abbassamento del tono e con azioni riflesse il potere contrattile del muscolo diminuisce, dal che una inspirazione meno valida; durante l'espirazione non si avrà per il risollevamento l'agevolazione inerente all'azione sinergica delle potenze muscolari addominali e al regime positivo endoperitoneale quale si ha allo stato normale.

Le conseguenze per l'equilibrio meccanico polmonare, limitatamente alla parte del viscere che è sotto il dominio diretto del diaframma, saranno uno stato di minore distensione nel riposo e un minore giuoco di aereazione durante il ciclo respiratorio. Si ripeteranno cioè condizioni meccaniche in gran parte analoghe a quelle che si verificano in corso di pneumotorace ipoteso. E le variazioni del sistema dei piccoli vasi sembrano decorrere parallelamente: una parte dei capillari alveolari, quelli che trovavano il loro sostegno nell'alveolo disteso, collabiscono e restano esclusi al circolo: la corrente sanguigna in quelli che permangono beanti, non subendo più l'alterna facilitazione del movimento respiratorio, probabilmente va incontro ad un rallentamento. La rarefazione delle zone con disseminazione a fini granuli dell'inchiostro di China darebbe ragione del primo risultato, l'aumento in volume e in quantità degli ammassi potrebbe essere l'effetto della seconda variazione.

Non sembra possibile trarre dalle presenti indagini alcuna deduzione pratica; tuttavia non appare fuori di luogo ricordare che i risultati ottenuti tenderebbero a dare una base sperimentale a recenti concezioni sulla patogenesi di alcune complicazioni broncopneumoniche in operati sull'addome. E. Morelli ed altri studiosi (Boshamer, Matas, Monaldi, Ragnotti) ritengono che tali focolai possono avere una origine embolica.

Le alterazioni del circolo polmonare da noi rilevate in corrispondenza dei lobi inferiori, cioè dove con grande frequenza si hanno le complicazioni broncopolmonari, potrebbero rappresentare una condizione favorente l'arresto e l'ulteriore sviluppo in emboli di aggregati piastrino-batterici a provenienza dalla regione operatoria.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato nei cani le variazioni di circolo nel sistema dei piccoli vasi polmonari dopo apertura dell'addome, con il metodo dell'inchiostro di china.

Dalla modalità di distribuzione del pigmento, hanno dedotto che probabilmente a livello dei territori polmonari che si trovano sotto il dominio diretto del diaframma, si verifica una esclusione dal circolo di una parte dei capillari alveolari, ed un rallentamento di corrente in quelli che permangono beanti.

BIBLIOGRAFIA.

BOSHAMER. *Untersuchungen über Thrombosen und Prophylaxe.* D. Zeisch. f. Chir., 221, pag. 93.

ID. Klin. Woch., 16, pag. 740, 1927.

ID. Arch. Klin. Chir., 150, pag 482, 1928.

ID. *Ist das Schildrusenhormon gegen post-operativen Thrombosen u. Embolien wirksam?* Zbl. f. Chir., pag. 84, 1932.

FERRETTI-COSTANTINI. *Variazioni dell'irrorazione polmonare indotte da particolari condizioni meccaniche. Nota I: La tachipnea, la sospensione del respiro e la iperdistensione polmonare provocata. (Ricerche sperimentali).* Ann. Ist. C. Forlanini, anno III, n. 11-12, 1939.

ID. *Variazioni dell'irrorazione polmonare indotte da particolari condizioni meccaniche. Nota II: L'atelettasia - (Ricerche sperimentali)*. Ann. Ist. C. Forlanini, anno III, n. 11-12, 1939.
ID. *Ricerche preliminari sull'irrorazione del polmone in condizioni patologiche*. Ann. Ist. C. Forlanini. Anno IV, n. 1-2, pag. 125-134.
L'ELTORE-SCOZ-SCANZIANI. *Sulla posizione del diaframma dopo la rottura della adesione con gli organi addominali mediante pnp.* Ann. Ist. C. Forlanini. Anno I, n. 6.
MATAS. *The cause and mechanism of post-operativen embolism.* VIII Congr. Soc. Intern. Chir. Varsavia 1929.
MONALDI. *Il diaframma nella regolazione dei rapporti tra torace e addome.* Rivista Arg. de Tubercolosis. Buenos Aires, Junio-Julio 1937.
ID. *Fisiopatologia dell'apparato respiratorio.* Stab. Tipografico, Ditta Armani, 1937.
ID. *Di una nuova modalità di studio della irrorazione sanguigna del polmone.* Ann. Ist. C. Forlanini, n. 1, 1938.
ID. *La diagnostica funzionale dell'app. resp.* Ediz. Wassermann 1940 (in pubblic.).
MONALDI-FERRETTI-COSTANTINI. *La circolazione nei piccoli vasi del polmone sottoposto a pnt. sperimentale.* Ann. Ist. C. Forlanini, anno II, n. 11-12, 1938.
MONALDI-GUGLIELMETTI-COSTANTINI. *Prime ricerche sperimentali sull'irrorazione sanguigna del polmone sottoposto a pnt.* Ann. Ist. C. Forlanini, n. 2, 1938.
MORELLI. *Sulla cura delle ferite toraco-polmonari.* Cappelli, Bologna, 1918.
ID. *Il pnp. in terapia.* Atti congresso Sez. Laz. contro la Tbc., 1936.
RAGNOTTI. *Patogenesi e clinica della trombosi post-operatoria.* Rel. al XLII Congr. Soc. Ital. Chir. Bologna, Ottobre 1935-XIII.

III.

CLINICA DERMATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA
Direttore: Prof. G. MARIANI.

L'ereditarietà nella psoriasi volgare.

Dott. ANTONIO SPRECHER - Dott. ERNESTO STEFANETTI

Già da tempo remoto i Dermatologi avevano osservato ed intravvisto l'importanza del fattore ereditario nell'interpretazione dell'eziologia e patogenesi di molte malattie cutanee, ma non diedero ad esso l'importanza che meritava ed è solo in questi ultimi tempi che si è riusciti a sfruttare realmente e proficuamente tale fattore nel tentativo di spiegare il meccanismo patogenetico ancora oscuro di molte dermatosi, ampliando il concetto di ereditarietà e comprendendo in esso pure la trasmissione ereditaria di una vera e propria diatesi. La Dermatologia si metteva così sulla strada di quelle stesse indagini, che avevano portato importanti conquiste alla Medicina interna: con questo concetto quindi si veniva ad ammettere, che non è trasmessa la malattia cutanea, quale noi la vediamo, ma uno stato individuale della cute, caratterizzato dalla tendenza ad ammalare di una malattia, che facilmente insorgerà provocata da stimoli diversi, ma che potrà pure non venire messa in evidenza e quindi passare inosservata, se nella ricerca genetica ci limitiamo a prendere in considerazione solo tale malattia in atto.

Tale forma diatesica poi può colpire tutto l'organismo, più sistemi ed organi od uno solo. Per quanto riguarda la Dermatologia potremo quindi avere l'ereditarietà di una dermatosi in sè, senza alcun rapporto con il resto dell'organismo, oppure malattie cutanee strettamente legate ad uno stato particolare di tutto l'organismo, che si manifestano sotto forme morbose diverse

a seconda degli organi od apparati nei quali si palesa tale particolare stato, ma tutte facenti parte di uno stesso stato diatesico.

Lo studio dell'ereditarietà trovò nella Dermatologia uno dei campi più fecondi e troppo lungo e fuor di luogo sarebbe qui passar in rassegna, sia pure sommaria, tutte le diverse dermatosi in cui venne già dimostrato o stia per esserlo, uno dei diversi tipi di ereditarietà. Ci limitiamo quindi solo ad accennare alle principali di esse.

Camano in un suo recente lavoro, fondandosi sulle proprie e sulle altrui osservazioni, ammette una ereditarietà diretta per la cheratosi palmare e plantare; l'epidermolisi bollosa semplice; l'albinismo circoscritto, ed altre malattie delle unghie dei piedi. Una ereditarietà dominante irregolare si ritroverebbe frequentemente negli xantomi; nell'ateroma; nel morbo di Darier; di Recklinghausen; nell'ittiosi volgare (Siemens) e, pare, nella psoriasi. Lo xeroderma pigmentoso, l'albinismo universale, l'ittiosi congenita, l'epidermolisi bollosa distrofica (Siemens) avrebbero una ereditarietà del tipo recessivo. Infine, una ereditarietà legata al sesso si troverebbe, pare, nell'anidrosi; nella cheratosi follicolare spinulosa decalvante; in alcuni casi nell'ittiosi volgare. Nell'idroa vacciniforme, ereditarietà recessiva interessante specie il sesso maschile e nella porocheratosi di Mibelli, ereditarietà dominante con predominanza pure del sesso maschile.

Per l'eczema seborroico si ammette almeno una disposizione ereditaria, pare diatesica e, per le efelidi, Siemens propende per una ereditarietà polimera essenzialmnte dominante.

Lo studio della Genetica in Dermatologia è però ancora molto in arretrato in confronto con le altre branche della Medicina ed indubbiamente porterà interessanti notevoli contributi per spiegare numerose dermatosi sino ad oggi ancora ad etiologia e patogenesi oscure.

Una delle malattie cutanee più comuni, la psoriasi volgare, si può dire occupi il primo posto fra quelle la cui etiologia e patogenesi sono finora incerte, nonostante le numerose teorie emesse da gran tempo a tale riguardo.

Nessuna delle teorie intese a spiegare etiologia e patogenesi della P. v., resistette però alla critica, cui venne sottoposta, e, se pure qualcuna di esse affiora a quando a quando nel campo dermatologico, ben tosto essa viene sopraffatta da argomenti decisivi. L'unica teoria, che ci pare abbia resistito più delle altre alle critiche è quella che fa della P. v. una malattia ereditaria, tale s'intende nel senso della concezione genetica poc'anzi accennata. Così lo studioso di questo argomento, ripetiamolo, occorre vada alla ricerca non solo della psoriasi volgare in atto, ma cerchi di scoprire pure nei singoli membri dell'albero genealogico l'eventuale esistenza della relativa diatesi. Così procedendo, crediamo si possano eliminare molte delle discordanze che intercorrono fra gli Autori, che si limitarono a studiare l'ereditarietà della psoriasi unicamente come dermatosi.

I lavori pubblicati sull'ereditarietà della P. v. sono numerosissimi e risalgono a molto tempo addietro, tanto è vero che dell'importanza del fattore ereditario nella genesi di tale dermatosi è fatto cenno già da Willan. Tra i lavori più vicini a noi, senza menomamente presumere di far cenno di tutti, ci sia lecito tuttavia ricordarne alcuni.

Lo Schamber, esaminando 592 psoriasici trovò in 13 di essi ereditarietà familiare.

Jordan in 150 casi osservò tale ereditarietà nel 15 %.

Fürst, al quale dobbiamo un'estesa ricerca genetica della P. v., fissa la sua ereditarietà familiare nel 36 % dei casi.

L'osservazione di numerosi casi di P. v., porta Wilson a fissare l'anzidetta ereditarietà nel 30 % e Nielssen nel 25 %.

Engmann riferisce l'interessante studio genealogico di una famiglia, in cui ebbe ad osservare numerosi casi di P. v. ed Heimer, il quale ebbe opportunità di studiare alcune generazioni in quattro famiglie di psoriasici, rileva la presenza della dermatosi in 32 membri su 64.

A concludere per una netta predisposizione ereditaria della P. v. viene portato Hecht dallo studio di ben 32 alberi genealogici di psoriasici.

Ad eguali conclusioni giungono Krauss, Oppenheim, Spindler ed altri; Der propende per un'ereditarietà a carattere dominante.

Se ora a questa pure incompleta rassegna di lavori sull'ereditarietà della P. v. s'aggiungono gli stessi recenti contributi apportati a sostegno di tale tesi, non può che apparire chiara la fondatezza del fattore ereditario nella patogenesi della P. v., inteso nel senso, giova ricordarlo, di ereditarietà di costituzione ereditarietà diatesica.

A questo proposito, non sarà inutile ricordare che in un recente Congresso di Medicina interna, il D'Amato, considerata la P. v. espressione cutanea di uno stato morboso generale dell'organismo, non è alieno dal farla dipendere da un'alterazione ereditaria del ricambio dei grassi, accostandosi così alla teoria propugnata da Grütz.

Altri lavori richiamano tosto alla mente le antiche vedute di Bazin, creatore di una diatesi psoriasica, filiazione della neuroartritica.

Già le ricerche di Samberger del 1918 lo portano a concludere, che non esiste la psoriasi, ma bensì dei psoriasici: individui a diatesi paracheratosica, i quali presentano una cute, che a stimoli esterni diversissimi risponde, invece che con una reazione simile a quella delle altre cuti, con una paracheratosi. L'A. giunge sino ad affermare, che i comuni piogeni non producono sulla cute di tali individui le solite manifestazioni, ma piuttosto fatti psoriasiformi. La teoria ereditaria della psoriasi viene quindi ripresa, ma appare già la tendenza di intenderla non più come ereditarietà psoriasica pura e semplice, ma piuttosto come una predisposizione alla psoriasi. E noi crediamo oggi si debba infatti intendere l'ereditarietà psoriasica non limitata alla sola manifestazione della psoriasi, ma pure alle altre forme di paracheratosi ed anche al modo speciale di apparire di certe malattie cutanee che possono modificare e mascherare la loro manifestazione ordinaria imprimendovi una tendenza al tipo paracheratosico quando colpiscano tali individui a diatesi paracheratosica Il Berhnart infatti, che ha studiato molto la questione, ha trovato un'eredità nella psoriasi molto capricciosa ed irregolare, mentre ha notato la coesistenza nei suoi alberi genealogici di altre malattie cutanee, quali l'ittiosi volgare, la cheratosi pilare, la cheratodermia palmare e plantare, difformità degli annessi cutanei.

Notevole contributo a questo studio apportano pure il Siemens, il Poll e in questi ultimi tempi l'Hoede sul fondamento di ben 1437 casi. Questo A., dopo avere escluso nella etiologia della P. v. l'azione unica di cause esterne, della sifilide, della tubercolosi, ecc., propende a credere al fattore ereditario e parla di una ereditarietà dominante, irregolare con alternanze sessuali.

Lortat-Jacob nei psoriasici da lui studiati osservò frequentemente il diabete a carico di ascendenti e collaterali.

Questo prospetto riassuntivo delle ricerche sull'ereditarietà della P. v., senza dubbio incompleto, ci pare tuttavia da tanto da convincere chicchessia della importanza grande di questo studio, specialmente per le fruttuose deduzioni, che si potranno trarre da esso il giorno in cui verrà conseguito l'accordo sopra alcuni punti tuttora soggetti a dibattito, ma merita pure di essere ricordato, che esso è irto di difficoltà non indifferenti, dovendosi procedere ad esami molteplici e diversi per il candidato dapprima, e quindi per tutta la serie di ascendenti, collaterali e discendenti.

È necessario quindi, noi crediamo, per chi si accinge a tale studio, di riportarsi a quanto si sta già facendo con ottimi risultati dai Neuropsichiatri per diverse malattie di loro competenza, cominciando con lo scegliere il metodo di ricerche genealogiche più adatto al materiale su cui si lavora per poi applicarlo pazientemente ed esattamente, preferendo limitare il numero delle osservazioni, per poter dare a queste tutta la esattezza ed estensione necessarie nel modo più assoluto e così eliminare ogni causa di errore.

Ci siamo quindi attenuti allo studio di psoriasici della nostra Clinica, nell'intento di portare un contributo, sia pure modesto e limitato, al dibattuto problema.

Prima quindi però di iniziare il nostro studio abbiamo esaminato i diversi metodi consigliati dai Genetisti per le ricerche di caratteri ereditari e sono stati subito scartati i metodi statistici, non essendo applicabili al nostro caso: essi infatti, se hanno dato pure buoni risultati per ricerche speciali, come quelle sulla statura di un determinato gruppo di individui, ecc., espletabili su di una grande massa di persone, non erano affatto indicati per le ricerche dell'ereditarietà psoriasica, non esistendo alcuna raccolta riguardante gli individui colpiti da tale infermità. Ci siamo quindi rivolti ai metodi genealogici che più si adattano al tipo di ricerche da noi intraprese e ci siamo attenuti strettamente ed esattamente a quanto consigliano i Genetisti per questo tipo di idagini.

Ogni ammalato che si presentava alla nostra osservazione veniva preso come *candidato o probando* e come tale accuratamente esaminato dal punto di vista clinico, non limitandoci all'esame dermatologico, ma praticando su esso pure un esame generale, essendo nostro intendimento di estendere la ricerca, non solo alla psoriasi ed alle altre malattie cutanee ravvicinabili ad essa e comprese nel campo della paracheratosi, ma pure ad ogni affezione generale che potesse dimostrare un orientamento dell'organismo verso un determinato gruppo di malattie. Particolarmente abbiamo cercato di mettere in evidenza fatti morbosi, facenti parte della diatesi neuroartritica, come a quella che dagli studi precedenti pareva appartenessero più comunemente gli individui che presentavano una diatesi paracheratosica.

Completato l'esame clinico con i comuni esami integrativi (R. W.; intradermoreazione alla tubercolina, ecc.) e con una accurata anamnesi personale, si passava alla raccolta dei dati anamnestici familiari, forniti dal candidati, i più esatti ed estesi possibile, riguardanti tutti i componenti della famiglia, in ordine di nascita, tenendo conto anche dei morti in tenera età e degli aborti, e spingendo l'indagine il più largamente possibile. Si registrava per ogni individuo la posizione nella famiglia, l'età, le malattie sofferte, tutte quelle notizie infine che si potevano avere. Si passava quindi sulla base dei dati ottenuti alla costruzione di un primo albero genealogico, in cui venivano indicati per esteso nome, cognome, sesso, età e tutte le notizie ri-

guardanti i singoli componenti. Tali dati venivano poi controllati in tutti i loro particolari al locale Ufficio anagrafico, l'accesso al quale dobbiamo alla benevola concessione del podestà on. Bombrini. Nei pochi casi, in cui non fu possibile rintracciare tali indicazioni per alcuni componenti trasferiti in altri comuni, abbiamo tratto i dati necessari scrivendo sia al Municipio del paese in cui si trovava il nostro individuo, sia al Medico condotto. Completati così esattamente e profondamente i nostri alberi genealogici, che avevamo estesi oltre agli ascendenti e collaterali, pure a tutti i componenti del parentado, si cercava di rintracciare ed esaminare di persona, sia in clinica, sia al loro domicilio, il maggior numero dei componenti di esso, rilevando così ogni manifestazione patologica presentata.

Tali ricerche facilmente espletabili in piccoli paesi, divengono notevolmente complicate in una grande città come la nostra, ricca di movimento immigratorio ed emigratorio, in cui rintracciare per la visita ogni componente di una famiglia presenta spesso notevoli difficoltà, quando non è addirittura impossibile. Abbiamo cercato però di arrivare sempre in questa nostra ricerca alla massima esattezza e, dove non fu possibile assolutamente il controllo personale, abbiamo attinto le notizie da più fonti, in modo da poterle meglio valutare. Ottenuti così degli alberi genealogici che davano serio affidamento di esattezza in tutte le indicazioni contenute in essi, si passava alla costruzione di un secondo albero genealogico di cui i diversi componenti venivano indicati con dei segni convenzionali particolari. Nella costruzione di tali alberi definitivi vi sono diversi metodi e noi abbiamo scelto quello che più ci sembrava semplice e chiaro pur non tralasciando alcuna indicazione necessaria alla buona lettura di esso, che passeremo ad illustrare in un secondo tempo.

Gli ammalati studiati sono tutti pazienti della nostra Clinica, da noi conosciuti e seguiti nella evoluzione della loro malattia per diverso tempo. Fu nostra cura di scartare tutti quei casi che non davano serio affidamento di poter essere controllati nella loro genealogia, avendo preferito ad una ricca casistica, un numero più limitato di osservazioni, ma studiate con maggior cura e serietà.

Passiamo ora all'esposizione delle storie cliniche:

Caso I. — F. V., d'anni 50, coniugato, cuoco, da Maggiora.

P. v. a grandi chiazze al dorso ed agli arti.

Anamnesi familiare: Due casi di artritismo: la madre ed uno zio materno del p. Assenza di altre malattie di presumibile attinenza con la psoriasi volgare.

Anamnesi personale. Esame obiettivo: Tifo all'età di 5 anni, guarito senza postumi. Due attacchi di reumatismo muscolo-articolare rispettavemente a 27 ed a 28 anni, ma guariti bene senza ulteriori recidive o postumi. Prima eruzione di P. v. all'età di 30 anni, che curata guarisce apparentemente. Altrettanto dicasi di parecchie eruzioni successive. Tracce di pigmento lievi residue ad esse. Con il crescere dell'età, le eruzioni si sarebbero fatte più rare.

L'attuale eruzione, che il p. afferma iniziatasi circa tre mesi addietro, consta di elementi grandi, spessi, abbondantemente squamosi, isolati e confluenti, leggermente pruriginosi. Fra gli elementi eruttivi la pelle è un poco arrossata. In alcuni punti, tracce pigmentarie successive ad elementi eruttivi precedenti. Altrove, pelle liscia, bene irrorata, elastica di spessore normale, non alterata nelle sue sensibilità.

Individuo di costituzione robusta, brevilineo, macrosplancnico. Ectasia aortica non molto accentuata. Fegato ingrossato.

Negative tutte le prove sierologiche della sifilide (R.W.; M.KI.R.II; Kahn).

Intradermoreazione alla tubercolina, negativa.

CASO II. — C. B., d'anni 46, coniugata, casalinga, da Genova.

P. v. tipica a chiazze di grandezza varia agli arti superiori ed inferiori; alla regione sacrale; al capillizio, diffusamente.

Anamnesi familiare: Assenza di casi di P. v. nella famiglia e così pure di altre malattie cutanee. Nel ramo materno, frequentemente note di braditrofismo e di polisarcia. La madre della candidata e due zie materne morte di diabete.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: Prima eruzione di P. v. all'età di 35 anni con inizio subdolo e lentamente progressivo. La dermatosi non scomparve mai, nonostante diverse cure intraprese, però presto cessate, ed anzi mostrò tendenza ad estendersi. Due anni or sono, durante l'estate, miglioramento notevole, seguito da ricaduta nell'autunno.

La cute non colpita da P. v. è di colorito bruno, è bene irrorata, di normale elasticità e spessore, non alterata nelle proprie sensibilità, leggermente seborroica. Dermografismo rosso pronto e vivace.

Soggetto in buone condizioni generali. Nulla a carico dei diversi organi, apparati, sistemi.

Sieroreazioni per la sifilide: R.W.; M.Kl.R.II; negative e così pure la Kahn.

Intradermoreazione alla tubercolina, negativa.

CASO III. — M. G., d'anni 19, nubile, casalinga da Genova.

P. v. a chiazze di diverse dimensioni disseminate per il corpo; prevalentemente ad elementi lenticolari alla regione sacrale ed alle cosce.

Anamnesi familiare. Il nonno e due zii paterni affetti da polisarcia. Uno zio paterno asmatico. Uno zio materno psoriasico. La nonna materna artritica. Frequenti note di rachitismo nei collaterali materni.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: Paratifo a 4 anni. Broncopolmonite ad 11 con residuo di catarro bronchiale cronico. La P. v. daterebbe dalla fanciullezza. Presentò ripetutamente esacerbazioni e remissioni sia dipendenti, sia indipendenti dalla cura. La cute non colpita da P. v. non presenta anormalità di sorta: di colorito brunetto, bene irrorata, elastica; dotata di sensibilità normale. Dermografismo rosso ritardato.

Soggetto in buone condizioni generali. Tendenza al braditrofismo. Ingrandimento modico del fegato. Micropoliadenite linfatica.

Sieroreazioni per la sifilide, positive.

Intradermoreazione alla tubercolina, negativa.

CASO IV. — B. B., d'anni 19, nubile, casalinga, da Genova. P. v. generalizzata.

Anamnesi familiare: Il padre ed un fratello affetti da P. v. Null'altro di particolare interesse ai fini dell'ereditarietà della P. v. nella famiglia della candidata.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: Inizio della P. v. a 17 anni, da prima in modo subdolo e lentamente progressivo. Due esacerbazioni che la estesero notevolmente a 18 ed a 19 anni. La cute nei pochi tratti risparmiati dalla dermatosi non presenta anormalità di sorta. Dermografismo rosso pronto e vivace.

Soggetto brevilineo, armonico, in buone condizioni generali.

Non sofferse di malattie degne di nota. Nulla di patologico risulta all'esame generale della p.

Sieroreazioni per la sifilide, negative.

Intradermoreazione alla tubercolina, negativa.

CASO V. — M. S., d'nni 43, nubile, casalinga, da Genova.

P. v. a chiazze rare al tronco ed agli arti.

Anamnesi familiare: Uno zio paterno ed un fratello, affetti da P. v. Negli altri familiari, assenza di malattie cutanee, diatesiche e del ricambio.

Anamnesi personale: *Esame obbiettivo*: La P. v. si sarebbe manifestata all'età di 18 anni con inizio piuttosto acuto. In seguito, alternative di remissioni e di modiche eruzioni. Poca influenza dalle diverse cure esperite.

La cute non colpita dalla dermatosi è d'aspetto normale, di colorito brunetto, tesa, liscia, elastca, dotata della normale sensibilità. Dermografismo rosso pallido, ritardato.

Soggetto cieco dalla nascita per lue congenita.

Non sofferse di malattie degne di nota. Buona costituzione. Mediocri condizioni generali. Nulla di patologico all'esame generale della candidata.

Sieroreazioni per la sifilide: positive.
Intradermoreazione alla tubercolina, negativa.

Caso VI. — M. F., d'anni 52, coniugato, tramviere da Genova.
P. v. a chiazze numerose, di dimensioni diverse, isolate e confluenti estese al tronco ed agli arti specialmente.
Anamnesi familiare: Madre morta di diabete. Padre ed una sorella affetti da P. v. Di questa stessa dermatosi sarebbe stato affetto il nonno paterno.
Anamnesi personale. Esame obbiettivo: La P. v. si sarebbe manifestata all'età di 17-18 anni con pochi elementi eruttivi ai gomiti ed alle ginocchia; poi, si sarebbe gradatamente estesa senza cagionargli molestie, tantochè per molti anni non fece cura. Vi si sottopose circa dieci anni addietro, allorquando la dermatosi prese maggiore sviluppo. Dalla cura però, che fu generale e locale, pare non abbia tratto che poco vantaggio.
Nel 1934, eruzione acuta, copiosa, estesa a quasi tutta la superficie cutanea. Ricoverato allora nella nostra Clinica, vi fu debitamente curato per alcuni mesi e ne uscì guarito. La guarigione però, come al solito, non fu che apparente, dappoichè in capo a diversi mesi l'eruzione aveva ripreso.
Oltre la P. v., il p. affetto da varici alle gambe e da due piccole supericiali ulceri varicose al terzo inferiore della superficie esterna della gamba destra.
Infezione tifica all'età di 10 anni. Ulcera duodenale a 50, curata e guarita senza intervento operativo.
Individuo macrosomatico in buone condizioni generali.
Nulla di patologico all'esame generale.
All'infuori delle predette affezioni cutanee, nulla di anormale si rileva a carico della cute. Dermografismo rosso pronto e vivace.
Sieroreazioni per la sifilide, negative.
Intradermoreazione alla tubercolina, negativa.

Caso VII. — O. G., d'anni 51, celibe, operaio, da Genova.
P. v. diffusa a tutto il corpo con speciale predilezione alla superficie estensoria degli arti superiori ed inferiori.
Anamnesi familiare: Due cugini paterni affetti da diabete. Nessuna manifestazione cutanea a carico degli ascendenti, discendenti, collaterali.
Anamnesi personale. Esame obbiettivo: La P. v. ebbe inizio nei primi anni di vita e subì ripetutamente remissioni e riacutizzazioni. Mai guarigione clinica vera e propria nonostante cure diverse esperite. La cute non colpita da P. v. si presenta normale Dermografismo rosso ritardato.
A 12 anni polmonite. A 42 attacco di artritismo. A 43 contrae sifilide, che cura metodicamente.
Individuo di costituzione macrosplancnica, armonica. Nulla di patologico rilevabile all'esame generale.
Intradermoreazione alla tubercolina, leggermente positiva.

Caso VIII. — L. C., d'anni 82, coniugato, armaiuolo da Genova.
P. v. localizzata alle gambe ed alla regione del gomito, bilateralmente.
Anamnesi familiare: Assenza nella famiglia di malattie diatesiche, del ricambio, della cute ed altre.
Anamnesi personale. Esame obbiettivo: La P. v. si manifestò all'età di 55 anni. Ebbe inizio subdolo; lento, progressivo decorso; alternative di remissioni e di ripresa.
La cute risparmiata dalla P. v. si presenta di colorito bruno, a tratti iperpigmentata, secca, arida, solcata da rughe numerose; a secrezione sebacea e sudoripara ridotta. Dermografismo rosso pallido ritardato. Il p. afferma d'avere goduto sempre ottima salute.
Nulla di patologico si rileva infatti all'esame generale.
Individuo brevilineo, astenico.
Sieroreazioni per la sifilide, negative.
Intradermoreazione alla tubercolina, negativa.

Caso IX. — E. R., d'anni 31, casalinga, da Nervi.
Neurodermite con fatti di paracheratosi psoriasiforme localizzata simmetricamente alla superficie estensoria delle avambraccia e delle gambe; lungo il rilievo dei cucullari.

Anamnesi familiare: Nessuna malattia cutanea od altra meritevole di considerazione per il nostro studio nella famiglia della candidata.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: Prima eruzione all'età di 13 anni. Inizio lento e progressivo; decorso cronico. Da allora, continuo succedersi di recidive alternate a remissioni brevi. Mai guarigione clinica completa nonostante molteplici cure fatte.

La cute non colpita si presenta normale nella sua struttura e nelle sue diverse funzioni. Dermografismo rosso.

A 3 anni polmonite. A 18 nefrite acuta e contemporanea scoperta d'una sclerosi specifica dell'apice polmonare destro.

Individuo in condizioni generali mediocri.

All'infuori della sclerosi ora segnata, l'esame generale non rileva fatti patologici degni di nota.

Sieroreazioni per la sifilide, negative.

Intradermoreazione alla tubercolina, negativa.

Caso X. — D. B., d'anni 49, coniugato, operaio, da Genova. P. v. generalizzata.

Anamnesi familiare: Nessuna malattia degna di nota per il nostro studio.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo. La P. v. si manifestò all'età di 45 anni e da allora continuò incessantemente ed abbastanza rapidamente ad estendersi.

La cute non colpita è liscia, tesa, elastica, normalmente irrorata e pigmentata, non alterata nelle sue funzioni.

Dermografismo rosso pronto e vivace.

A 10 anni, malaria, che, pure ben curata, non cessò di dare a quando a quando accessi di febbre. A 15 anni, tifo.

Individuo di costituzione robusta, longilineo.

Nulla di patologico all'esame generale del candidato.

Sieroreazioni per la sifilide, negative.

Intradermoreazione alla tubercolina, positiva.

Caso XI. — P. T. d'anni 56, coniugato, scaricatore del porto, da Genova.

P. v. localizzata agli arti superiori ed inferiori. Una larga chiazza occupa la regione dorsale.

Anamnesi familiare: Tanto dal lato paterno, quanto dal materno, i suoi familiari sono persone adipose, però senza tendenza spiccata all'obesità. Assenza nella famiglia di malattie cutanee od altre da prendersi in considerazione per le nostre ricerche.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: La P. v. si manifestò all'età di 38 anni. Esordio subdolo; decorso lento, progressivo. Alternative di remissione e di progressioni.

La cute non colpita si presenta strutturalmente e funzionalmente normale. Dermografismo rosso ritardato.

Attacco di artritismo nel 1919, che richiese cura lunga, ma guarì definitivamente.

Individuo di costituzione robusta, macrosplancnico.

Nulla di patologico all'esame obbiettivo generale.

Sieroreazioni per la sifilide, negative.

Intradermoreazione alla tubercolina, negativa.

Caso XII. — M. R., d'anni 33, nubile, casalinga, da Genova-Nervi.

P. v. del dorso, dell'addome, del capillizio, dei gomiti, delle ginocchia.

Anamnesi familiare: Nulla che possa interessare si desume dalle ricerche nella famiglia della candidata.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: A 13 anni reumatismo articolare che durò a lungo nonostante le cure prescritte e scrupolosamente seguite. In coincidenza ad esso, prima eruzione di P. v. Da allora, alternative di riacutizzazioni e di remissioni della sua dermatosi. Essa si accentua costantemente nel periodo mestruale.

La cute non colpita non presenta alterazioni di struttura o di funzione. Dermografismo bianco rosso ritardato.

Individuo in buone condizioni generali, a sviluppo armonico.

Facile emotività. Null'altro rileva a suo carico l'esame generale.

Sierorezione alla tubercolina, leggermente positiva.

Caso XIII. — G. O., d'anni 30, nubile, casalinga, da Finalmarina (Savona).

P. v. a grandi chiazze in corrispondenza degli arti; a piccole disseminate al dorso ed all'addome.

Anamnesi familiare: Tanto dal lato paterno, quanto dal materno, i suoi familiari sono degli artritici. Assenza nella famiglia di malattie cutanee od altre.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo. Esordio brusco della P. v. a 17 anni; decorso da prima piuttosto acuto. In seguito, eruzioni alternate da periodi anche lunghi di stazionarietà.

In coincidenza all'eruzione, facile stanchezza; dolori leggeri a tipo artritico; cefalea.

La cute risparmiata dalla P. v. non presenta anomalie di sorta.

Dermografismo rosso pronto e vivace.

La p. non sofferse mai di malattie degne di nota.

L'esame obbiettivo nulla rileva di patologico.

Tipo costituzionale brevilineo, macrosplancnico. Buone condizioni generali.

Sieroreazioni per la sifilide, negative.

Intradermoreazione alla tubercolina, negativa.

Caso XIV. — G. B., d'anni 34, celibe, fornaio, da Genova. P. v. generalizzata.

Anamnesi familiare: Il padre, un fratello, uno zio paterno del candidato sono affetti da P. v. La madre è artritica.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: La P. v. si manifestò all'età di 20 anni. Inizio subdolo; decorso lento ma progressivo. Da allora, ripetute eruzioni intercalate da periodi di stazionarietà.

La cute non colpita da P. v. è arida, secca. Dermografismo ritardato.

A 15 anni, blenorragia uretrale; a 24, adenite venerea suppurata.

Nulla di patologico all'esame obbiettivo. Individuo di costituzione robusta; longilineo, armonico.

Sierodiagnosi per la sifilide, negativa.

Intradermoreazione alla tubercolina, negativa.

Caso XV. — U. B. d'anni 22, celibe, spedizioniere, da Genova.

P. v. generalizzata.

Anamnesi familiare: Il padre è affetto da artritismo. Nessuna malattia cutanea od altra, che, all'infuori dell'accennata, possa interessarci, nella famiglia del candidato.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: Prima eruzione di P. v. a 20 anni. Inizio lento e subdolo: decorso progressivo. Curata, guarisce, ma ben presto riprende e la dermatosi continua ad estendersi nonostante nuove cure.

La cute non colpita è strutturalmente e funzionalmente normale.

Dermografismo rosso accentuato, pronto, vivace.

Il p. afferma di non avere mai sofferto malattie di quache entità. Ciò corrisponde alla negatività patologica, messa in evidenza dall'esame obbiettivo.

Tipo brevilineo, macrosplancnico. Buone condizioni generali.

Sierodiagnosi per la sifilide, negativa.

Intradermoreazione alla tubercolina, leggermente positiva.

Caso XVI. — N. T. d'anni 28, celibe, marinaio, da Arenzano (Genova).

P. v. generalizzata.

Anamnesi familiare. Il padre del p. è affetto da P. v. Nessuna altra malattia cutanea, diatesica, del ricambio, infettiva nella sua famiglia.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: La P. v. si manifestò due mesi or sono con decorso rapidamente progressivo.

I brevi tratti di cute non colpita, non presentano alterazioni di sorta.

Dermografismo rosso, pronto e vivace.

Il p. non sofferse di malattie degne di nota. Nulla di patologico all'esame obbiettivo.

Individuo robusto, armonicamente sviluppato, in buone condizioni generali.

Sierodiagnosi per la sifilide, negative.

Intradermoreazione alla tubercolina, leggermente positiva.

Caso XVII. — A. R. d'anni 23, celibe, studente, da Roma.

P. v. generalizzata.

Anamnesi familiare: Il padre ed un fratello del candidato sono affetti da P. v. Il padre soffre inoltre di artritismo.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: La P. v. si monifestò all'età di 13 anni e

per parecchi anni l'eruzione era costituita da scarso numero di elementi, che talvolta cedettero persino totalmente alla cura. A 17 anni, la eruzione riprese con violenza e rapidamente si estese.

Le cute risparmiata dalla dermatosi è di colorito pallido, poco pigmentata; del resto normale. Dermografismo rosso poco intenso.

Il p. non sofferse di malattie degne di nota. Nulla di patologico si rileva all'esame obbiettivo.

Individuo longilineo, astenico, in condizioni generali abbastanza buone.

Sierodiagnosi per la sifilide, negative.

Intradermoreazione alla tubercolina, negativa.

Caso XVIII. — M. R., d'anni 18, nubile, casalinga, da La Spezia.

P. v. generalizzata a piccoli elementi.

Anamnesi familiare: Padre affetto da artritismo: una sorella è pur essa colpita dalla P.v.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: Prima eruzione di P. v. all'età di 10 anni; inizio lento e subdolo; decorso progressivo. La dermatosi si trascina con periodi di guarigione alternati con riacutizzazioni. La cute non colpita è normale. Dermografismo rosso pronto, vivace. La paziente nega malattie degne di nota nel suo anamnestico.

Individuo di costituzione longilinea, stenica.

Sierodiagnosi per la sifilide, negative.

Intradermoreazione alla tubercolina, leggermente positiva.

Caso XIX. — E. R., d'anni 14, nubile, casalinga, da La Spezia.

P. v. diffusa, con prevalenza agli arti inferiori.

Anamnesi familiare. Padre artritico; sorella affetta da psoriasi. Null'altro a carico degli ascendenti e collaterali.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: La dermatosi data da 7 anni. È decorsa in modo lento, progressivo, con acutizzazioni, miglioramenti ed anche completa scomparsa della manifestazione cutanea.

La cute non colpita è normale. Dermografismo ritardato.

Individuo longilineo, astenico. Nulla di obbiettivo a carico dei singoli organi.

Sierodiagnosi per la sifilide, negativa.

Intradermoreazione alla tubercolina, leggermente positiva.

Caso XX. — S. M., d'anni 55, coniugato, bracciante, da Certosa (Genova).

P. v. generalizzata, estesa anche al cuoio capelluto.

Anamnesi familiare: Nulla a carico degli ascendenti e collaterali che abbia particolare riguardo ai fini della ereditarietà della psoriasi.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: Primo attacco di psoriasi all'età di 30 anni: inizio lento, progressivo, con poche alternative di remissione. La cute non colpita appare di aspetto normale.

Dermografismo ritardato.

Individuo in buone condizioni generali; brevilineo.

Sierodiagnosi per la sifilide, negative. Intradermoreazione alla tubercolina, negativa.

Caso XXI. — S. M., d'anni 76, coniugato, operaio, da Castelnuovo Magra.

P. v. generalizzata.

Anamnesi familiare: Non casi di psoriasi, non malattie diatetiche, nei collaterali ed ascendenti, che abbiano importanza ai fini del nostro studio.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: Il primo attacco di psoriasi si ebbe all'età di 70 anni. Il suo inizio fu lento, subdolo, progressivo. Secondo attacco a 76 anni, accompagnato da sintomatologia artritica agli arti di destra.

La cute non colpita è normale. Dermografismo rosso, vivace.

Croup difterico all'età di 4 anni. Blenorragia uretrale a 20 anni.

Individuo di costituzione robusta, pletorica.

Sierodiagnosi per la sifilide, negative.

Intradermoreazione alla tubercolare, negativa.

Caso XXII. — G. C., di anni 47, coniugato, falegname, da S. Stefano d'Aveto.

P. v. diffusa a quasi tutta la superficie cutanea.

○ SANO.
● PSORIASI.
⊘ DIABETE.
◎ POLISARCIA.

CASO II.

○ SANO.
● PSORIASI.

CASO IV.

○ SANO.
● PSORIASI.
⊕ ARTRITISMO.

CASO XIII

Anamnesi familiare: Padre e nonno paterno affetti da psoriasi; note di braditrofismo negli ascendenti.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: La dermatosi dura dall'età di 7-8 anni. Non guarì mai completamente, però si mantenne sempre limitata nella sua estensione, per assumere un aumento più acuto e più grave al momento attuale. La cute non colpita è funzionalmente e strutturalmente normale.

Dermografismo rosso, pronto, vivace.

Tifo all'età di 9 anni. Malaria durante la grande guerra.

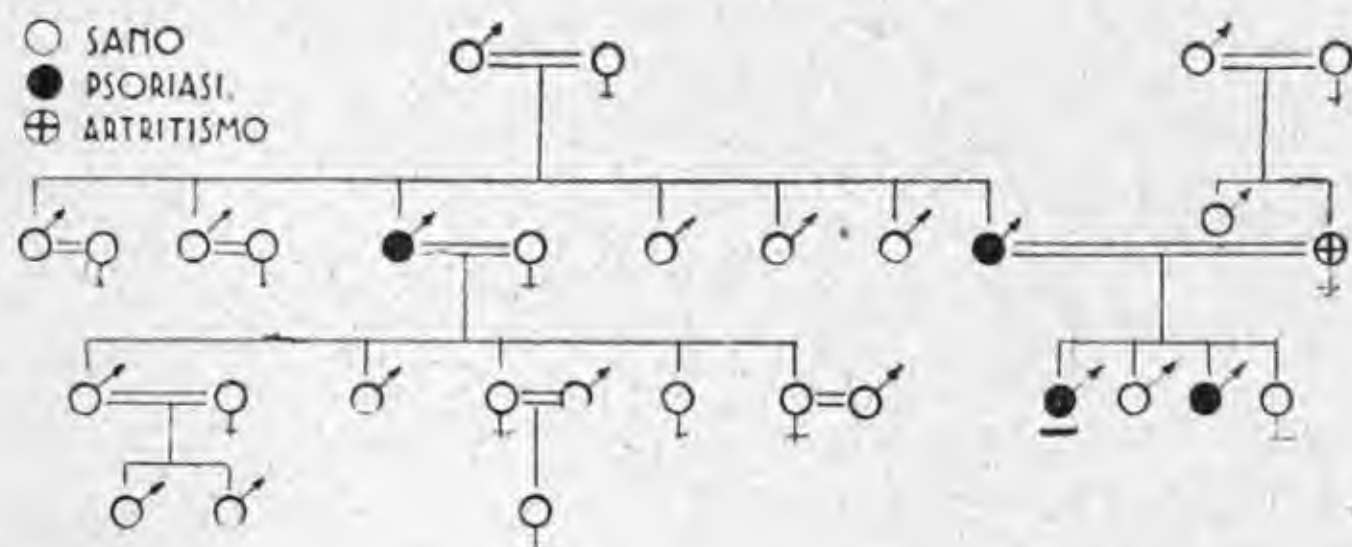
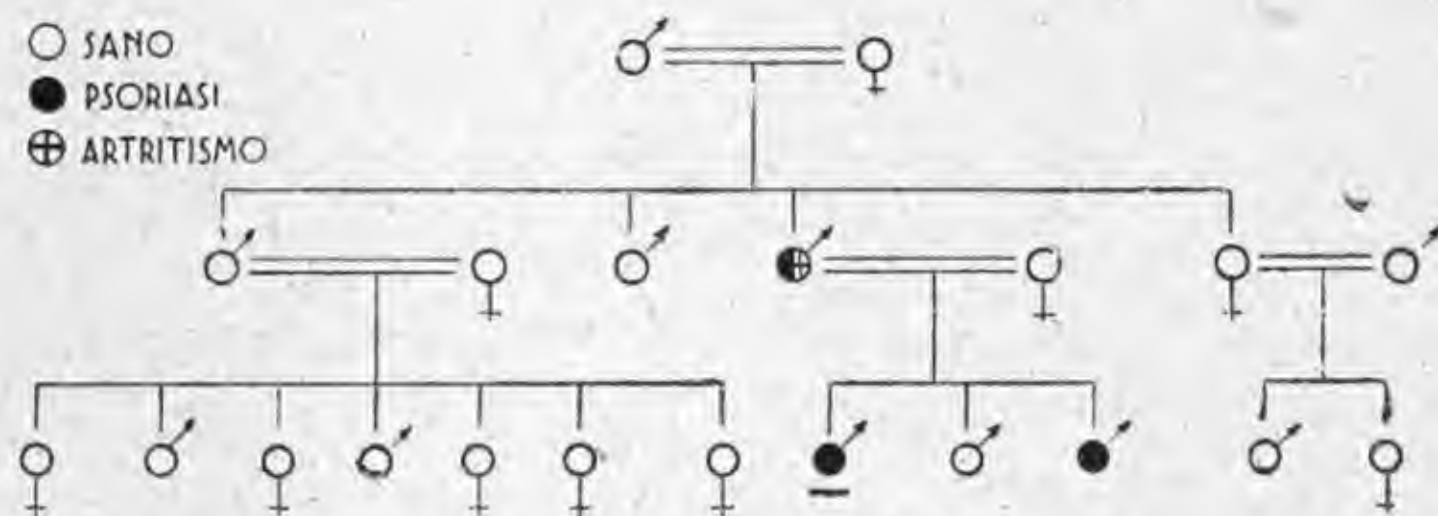
Individuo in buone condizioni generali.

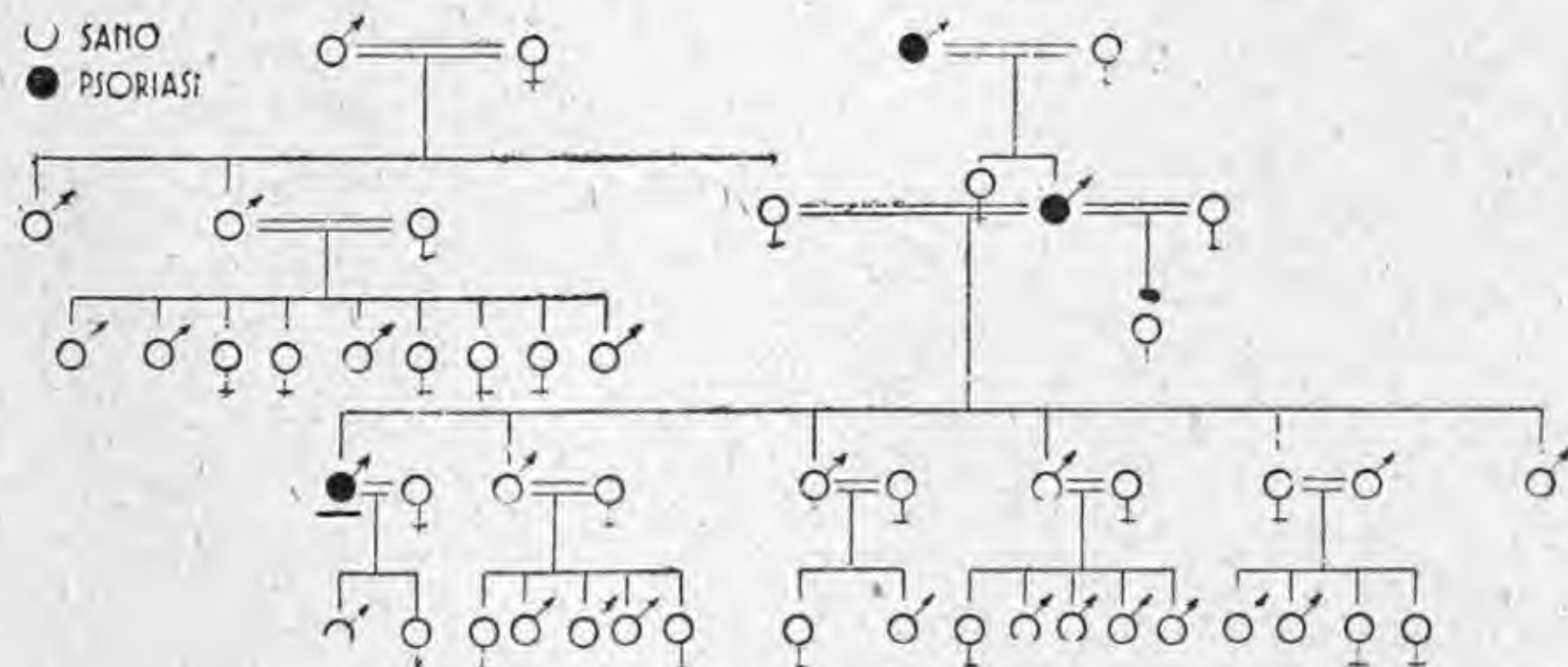
Sierodiagnosi per la sifilide, negative.

Intradermoreazione alla tubercolina, negativa.

○ SANO
● PSORIASI
⊕ ARTRITISMO

CASO XIV.

○ SANO
● PSORIASI
⊕ ARTRITISMO

CASO XVII.

○ SANO
● PSORIASI

CASO XXII.

CASO XXIII. — M. T., d'anni 14, scolaro, da Genova.

P. v. diffusa a piccole chiazze.

Anamnesi familiare: Zio paterno affetto da psoriasi; nonna paterna artritica.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: Primo attacco di psoriasi circa tre anni or sono; dopo un brevissimo periodo di completo benessere, riaccensione della dermatosi che andò anzi estendendosi.

La cute non colpita è strutturalmente e funzionalmente normale.

Dermografismo rosso, vivace.

Tifo a tre anni; in seguito, malaria. Individuo in buone condizioni di salute.

Sierodiagnosi per la sifilide, negative.

Intradermoreazione alla tubercolina, leggermente positiva.

CASO XXIV. — S. T., di anni 32, coniugato, macchinista, da Cotrone.

Psoriasi generalizzata.

Anamnesi familiare: Madre artritica; un nipotino è affetto da psoriasi.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: Il p. è al suo primo attacco della dermatosi: ebbe inizio lento, progressivo; decorso estensivo. La cute non colpita è normale. Dermografismo ritardato.

Malaria nel 1935, con recidiva nel 1938.

Individuo di costituzione brevilinea, astenica. Milza e fegato palpabili.

Sierodiagnosi per la sifilide, negativa.

Intradermoreazione alla tubercolina, negativa.

Caso XXV. — T. P., d'anni 5, da Rossiglione.

P. v. in rare chiazze isolate.

Anamnesi familiare: Madre psoriasica da parecchi anni: null'altro nel gentilizio.

Anamnesi personale. Esame obbiettivo: Il primo attacco di psoriasi si ebbe circa cinque mesi or sono; il suo inizio fu lento, subdolo; il suo decorso progressivo.

La cute non colpita è normale. Dermografismo ritardato.

Nulla nell'anamnesi personale remota.

Individuo in deficienti condizioni psichiche e fisiche; tipo mongoloide. Tonsille notevolmente ipertrofiche.

Sierodiagnosi per la sifilide, negative.

Intradermoreazinoe alla tubercolina, positiva leggermente.

Si è sempre cercato di ampliare il più possibile gli alberi genealogici dei nostri ammalati, sì che rappresentassero nel modo migliore il quadro del parentado completo, costruendo pure la ricerca genealogica per il secondo coniuge, anche se questa non appariva degna di particolare interesse.

Per la costruzione di alberi genealogici esistono diversi sistemi, ma noi ci siamo attenuti al tipo più comunemente usato, giacchè ci è sembrato il più pratico e chiaro, anche se può occupare uno spazio un po' maggiore.

In esso il candidato viene sottolineato ed i diversi individui vengono riuniti da linee rette; il matrimonio è indicato con una doppia linea.

I simboli usati per i singoli componenti sono stati pure i più comunemente adoperati in Italia e cioè un circoletto con una freccina in alto per i maschi, un circoletto con una crocetta in basso per le femmine.

La psoriasi veniva indicata riempiendo di nero il circoletto del simbolo del sesso, altre malattie segnando diversamente l'interno degli stessi circoletti; così per l'artritismo, per il diabete, per la polisarcia e per l'asma (vedi figure).

Infine, gli individui di una stessa generazione, dove esigenze di costruzione non lo impedivano, si è sempre cercato di porli allo stesso livello.

Per l'interpretazione degli alberi genealogici ci siamo attenuti ai metodi classici consigliati dai Genetisti e come prima domanda ci siamo chiesti se la psoriasi dapprima e le altre malattie che apparivano con maggior frequenza nella nostra raccolta dopo, potevano essere prese in considerazione come forme ereditarie per trarne poi le percentuali mendeliane.

Benchè il nostro materiale non sia molto abbondante, ci pare però di poter affermare, che si debba attribuire notevole importanza al fattore ereditario nella etiologia della psoriasi. Tanto più se si intende questo con una certa larghezza di veduta. Si stima infatti ereditario un carattere se questo compare in diversi membri di una famiglia ed in diverse generazioni di un parentado, ma bisogna però tenere conto, che certe volte un carattere ereditario compare saltuariamente ed irregolarmente in un albero genealogico, sia per particolari forme di ereditarietà sia per cause indipendenti. Si comprende quindi facilmente, che più grande sarà il numero dei parentadi studiati e più esatta sarà l'interpretazione dell'eredità e meno di un dato carattere.

Convinti quindi dell'importanza che poteva avere l'ereditarietà nella etiologia della psoriasi, siamo passati alla ricerca delle percentuali mendeliane. Per fare questo, abbiamo esaminato i diversi metodi in uso attualmente e dopo aver scartato quello del rapporto centesimale semplice, troppo facilmente erroneo, quello dell'Enriques poco sperimentale e complicato; quello aprioristico ed altri, ci siamo attenuti al metodo di Weimberg dei candidati, che, presentando notevoli vantaggi sugli altri, è il più comunemente adoperato. Tale etodo deriva da quello dei fratelli, pure del Weimberg e differisce da questo solo nel modo di tenere conto degli individui ammalati nel trarre le proporzioni.

Non stiamo qui ad illustrare particolareggiatamente tutto il metodo che, con l'aiuto di tabelle, è molto semplice e pratico; ricorderemo solo che deve distinguersi il candidato dai casi secondari dati dagli altri fratelli ammalati, intendendosi per candidati i membri di una famiglia che si presentano spontaneamente al medico per la visita.

I candidati non vengono computati ed il calcolo si fa sui fratelli sani e sui casi secondari.

Tale metodo però non è scevro di errore ed è necessario correggerlo, calcolando quanto è l'errore medio ed aggiungendo o togliendo tale cifra sino a tre volte alla percentuale ottenuta.

L'errore medio si calcola con la formula $\sqrt{\frac{P \times Q}{N}}$ dove P indica la percentuale tra sani ed ammalati; Q la differenza tra la percentuale e 100, N il numero totale dei fratelli.

Le nostre ricerche si sono limitate a soli 25 casi, avendo noi eliminato, come già si è detto, tutti quei pazienti per i quali non era possibile la costruzione di un albero genealogico, completo e controllabile.

Crediamo di essere autorizzati ad esporre già sin d'ora alcune deduzioni sul fondamento dell'osservazione dei nostri casi?

Dei 25 pazienti 16 erano uomini, 9 donne. L'età degli uomini variò tra i 14 anni e gli 82 anni; quella delle donne tra i 14 anni e i 46. Queste erano tutte donne di casa e gli uomini invece attendevano a diverse occupazioni: di cuoco, tramviere, armaiolo, fornaio, scaricatore del porto, marinaio, spedizioniere, studente, bracciante, falegname.

Per ciò che riguarda la forma della P. v., fatta eccezione per una donna che, come risulta dalla storia clinica relatica (N. 9), presentava una neurodermite con fatti di paracheratosi psoriasiforme; in tutti gli altri la P. v. si presentava con le caratteristiche essenziali.

Negli uomini era generalizzata in 10 casi, abbastanza estesa in 4; circoscritta in 2.

Nelle donne generalizzata in 2; abbastanza estesa in 4; circoscritta in 2.

L'inizio della dermatosi, a detta dei pazienti, era stato quasi sempre subdolo ed il decorso successivo ora lento, ora con caratteri di progressività notevole tanto da estendere largamente l'eruzione. In ogni caso però, periodi di eruzione, alternati a periodi di stazionarietà, secondo le caratteristiche proprie della P. v. e così pure, come solitamente succede, nessun risultato stabile dalle diverse cure.

Per ciò che riguarda direttamente l'ereditarietà, scoprimmo nella fami-

glia dei candidati maschi sette volte l'artritismo (Caso 1, 14, 15, 17, 23, 24, 25); due volte il diabete (Caso 6, 7); sei volte la psoriasi, ora limitata al solo padre del candidato, come nel caso 6, ma più spesso estesa a parecchi membri della famiglia collaterali e discendenti; in un caso, l'11, adiposità dal lato paterno e dal materno.

Nelle donne studiate potemmo mettere in evidenza braditrofismo, polisarcia e diabete, come nel caso 2; asma, polisarcia, artrite, rachitismo e psoriasi come nel caso 3; psoriasi nei casi 4 e 5; reumatismo in coincidenza con l'eruzione della psoriasi nella candidata del caso 12; artritismo dal lato materno e paterno nel caso 13.

Ci pare invece di poter escludere senz'altro l'influenza della sifilide e quella della tubercolosi, sul determinismo di una diatesi parecheratosica, non avendo mai trovato, nei casi da noi studiati, dati in favore di dette malattie, tali da potervi attribuire una qualche importanza etiologica.

Volendo ora brevemente concludere questo nostro lavoro, diremo subito, che non crediamo di essere in grado per ora di poter dare delle percentuali mendeliane e dei dati assoluti, causa la scarsezza del nostro materiale. Era nostro intendimento infatti unire, in un solo lavoro, a questi casi da noi personalmente studiati, pure la vasta casistica sin qui pubblicata, traendo da tali pubblicazioni i diversi alberi genealogici costruiti dai molti AA.; studiarli nuovamente e cercare di trarre dal notevole, complesso materiale che si sarebbe così potuto raccogliere, delle percentuali mendeliane, riguardanti la psoriasi, che si sarebbero certamente avvicinate molto alla realtà.

Questo fino ad ora non ci è stato possibile fare, date le difficoltà di riunire i molti alberi genealogici originali, giacchè sino ad oggi non esiste una pubblicazione che raccolga nel suo insieme quanto è stato fatto in tale senso dai diversi AA. e ci limitiamo quindi a render noti i soli casi da noi studiati, sperando di riuscire in un prossimo avvenire a procurarci e riunire il vasto materiale occorrente. Ci è parso che il poter aver riuniti in un solo lavoro i diversi alberi pubblicati dai singoli Autori, potesse essere utile sia per altri eventuali studi, sia per riuscire, ritraendo dall'insieme di essi nuovamente le percentuali dell'ereditarietà della psoriasi, ad eliminare in gran parte le cause di errore che hanno potuto dare degli sbalzi tanto forti nei valori delle diverse percentuali mendeliane sin qui pubblicate: infatti, mentre ad esempio Wilson trova un'ereditarietà psoriasica, nei casi da lui studiati, del 30 % e Nielssen del 25 %, Greenhong dà un valore sino del 57 %; Rosenthal e Jordan del 15 % e così via.

Noi personalmente, per la sola psoriasi, abbiamo avuto un valore del 9,58 %. Tale valore però, come abbiamo già detto, non crediamo di dover considerare esatto, data la scarsità del nostro materiale e quindi la possibilità grande di errore. Pensiamo, perciò, che per ora sia più giusto da parte nostra limitarci ad esporre l'impressione personale che abbiamo tratto dall'esame il più obbiettivo possibile dei nostri casi studiati.

A noi pare, che la ricerca etiopatogenetica della psoriasi debba realmente essere volta al fattore ereditario e questo debba essere inteso, come abbiamo già accennato, quale ereditarietà di costituzione. In tale senso ci sembra si debba riprendere il concetto della diatesi paracheratosica esposta dal Samberger, considerando gli individui colpiti da tale stato come dei psoriasici potenziali, nei quali la dermatosi potrà palesarsi solo però per il concorrere

di uno o più altri fattori, siano essi interni od esterni, quasi scatenanti dell'affezione. Dal poco poi che ci è stato possibile osservare noi abbiamo trovato quasi sempre, con enorme prevalenza, nelle famiglie dei nostri psoriasici, delle malattie generali, che tutte si possono far rientrare nel grande quadro di quel particolare e complesso stato costituzionale generale che è la diatesi neuroartritica. Tralasciando infatti anche le molte altre affezioni di tale tipo osservate e prendendo in considerazione il solo fattore artritismo, noi troviamo già una percentuale di più del 30 %. Ci pare quindi giustificata l'idea di considerare la diatesi paracheratosica come una espressione cutanea della neuroartritica e di conseguenza la psoriasi come la malattia cutanea più comune legata a tale stato generale.

Ci auguriamo, che presto ricerche più ampie e profonde possano confermare con dati positivi queste che, allo stato attuale, non sono che delle ipotesi, sia pure basate sull'osservazione di un certo numero di casi.

Corrediamo questo nostro breve lavoro di alcuni alberi genealogici scelti tra quelli che ci è parso essere più interessanti e più dimostrativi.

BIBLIOGRAFIA.

Balog P. Arch. It. Dermat. e Sif., 1937, pag. 99.
Benhardt R. Ann. Dermat. et Syphil., 1936, pag. 27.
Id. Przeglad Dermat. (Varsavia), 1928, vol. XXII, pag. 1.
Ceconi A. Trattato di medicina Interna. Vol VI.
Id. *La gotta*. Ed. Minerva Medica.
Cerchiai U. Il Dermosifilografo, 1934, p. 241.
Dietriche. Klin Wschr., 1939, n. 1, 7 gennaio.
Engmann. Journ. of cut. Dis., 31-550 .
Enriques. *Le leggi di Mendel e i cromosomi*. Zanichelli, 1932.
Id. *L'ereditarietà nell'uomo*. Vallardi, 1924.
Felt. H. Archiv. of Dermat. Suppl. 1931-34, p. 149.
Freedmann M. Ztbl. f. Haut. u. Geschl., 41, p. 542.
Freese F. Med. Welt, 1933, p. 1339.
Fornara P. Arch. Ital. di Dermt. e Sif., vol. I, pag. 535
Furst. Arch. f. Dermat. et Syph., Bd. 153, p. 212.
Id. Zbl. Hautkrkh., 24, p. 530.
Genserovoski. Ztbl. f. Haut u. Geschl., Bd. 51, p. 328.
Gerke. I. Archiv. f. Dermat. u. Syph. 1933, Bd. 169, p. 485.
Hecht. Ztbl. f. Haut. u. Geschl., Bd. 31, p. 411.
Hoede K. Wurzburg Abt. Gesam. der Medizin, t. XXVII, f. 7.
Id. Werzburg. Abt. ges. d. Medizin. v. John Müller n. Otto Seifert.
Jadassohn. Handbruch der Haut. u. Geschlechtskrkh.
Ilvento. *Eredità ed Igiene*. Utet, Torino, 1927.
Lang. Giorn. di Med. mil., Roma, ottobre 1938.
Lenz. Hdb. d. Hyg. Unters, Jena, 1929.
Lesseve. Zbl. Hautkrkh., 24, p. 530.
Leven L. Ztbl. f. Haut. u. Geschl., Bd. 25, p. 1.
Lortat-Jacob. Bull. de le Soc. de Derm., 11 febbraio 1923.
Marchiafava. *Trattato Ital. anatomia patologica*.
Max Marcuse. Arch. Rassenbiol., 1929, 22, p. 50.
Mayr. Dermat. Wschr. , vol. 106, n. 21, 25, V, 38, p. 569.
Meirowsky. Ztbl. f. Haut. u Geschl., Bd., 4, p. 241.
Mino P. Minerva Medica, febbraio 1922, p. 96.
Mino P. Arch. di Patol. e Clin. med., 1921, vol. I, fasc. 3.
Id. P. Arch. di Patol. e Clin. med., 1923, fasc. 5.
Nicolas e Lebeuf. Ann. de Dermat. et Syph., n. 11, 1927.

NILES H. Med. E. a. Rec., 133, p. 80, 1931.
PARL. Zbl. Hautkrkh, Bd. 28.
Nouvelle pratique Dermatologique. Psoriasi.
PERRANDO. Trattato di Medicina legale.
PHOTINOS M. P. Ann. Dermat. e Syph., 1933, p. 1437.
PINTUS G. *Atti della lega Ital. di Igiene e Profilassi mentale*, 1938.
PISACANE C. Dermosifilografo, pag. 152, 1936.
POLL. Dermat. Wschr., Bd. 84, n. 26, 1927.
SAMBERGER F. Dermat. Wschr., Bd. 67, n. 41-42, 1918.
SCHOLTZ. Zbl. Hautkrkh., 22, pag. 603.
SIEMENS H. V. Virchow's Archiv, Vol. 238, 1922.
ID. Archiv für Dermat., vol. 137, pg. 69, 1921.
SPLINDER. Arch. f. Dermat., vol. 169, pag. 417, 1933.
ID. The urologic and cutaneous Review, ottobre 1938.
TULIPAN. Arch. of Dermat. and Syph., Bd. 38, n. 1.
VOHWINKEL K. Derm. Woch., fasc. B 4, 1929.
ID. Derm. Woch., t. XCIV, n. 10.
VON VERSCHNER. VII Congresso internaz. delle malattie professionali. Francoforte 1938
ZIELER. Ztbl. f. Hant. u. Geschl, Bd. 31, pag. 412.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELL'UNIVERSITÀ DI ATENE

Sulle infezioni associate Kala-Azar Malaria

Prof. S. G. LIVIERATO, direttore.

Dott. A. G. SIMONETO, aiuto e docente.

Da molto tempo venne segnalata la possibilità dell'esistenza contemporanea nella medesima persona di due infezioni generali acute.

Relativamente alla coesistenza di infezioni acute con la malaria, riferiamo che Baccelli ha già notato la coesistenza della malaria con malattie esantematiche. Laveran nel 1881 ha descritto la coesistenza della malaria col vaiolo.

Analoghi casi sono stati osservati dai Marchiafava e Antolisei.

Riferiamo inoltre la ben nota coesistenza della Malaria con la febbre tifoide (Maillot, Laveran, Jasquot, Frisson), la dissenteria (Maillot, Laveran, Thayer) il colèra (Bastianelli, Sternberg) etc.

Se ora ci limitiamo esclusivamente alla discussione, che costituisce l'argomento del presente studio, sulla possibilità di coesistenza nella medesima persona di due infezioni, Malaria e Kala-Azar, o viceversa dell'esistenza fra di esse di un « antagonismo vitale » vediamo che V. Ascoli, nella sua opera classica « La Malaria », afferma che queste due infezioni da protozoi coesistono in diversi paesi. (India, Cina, Africa, Arabia e in Italia, Sicilia e Calabria).

Secondo l'A. la frequenza colla quale queste infezioni si trovano associate nella medesima persona è tale, che la presenza del plasmodio della malaria è stata la causa del misconoscimento della natura del Kala-Azar.

Questa affermazione non corrisponde però alla realtà e si smentisce tanto

dagli autori classici, alcuni dei quali non fanno nemmeno menzione, mentre quelli che si occupano dell'argomento sostengono che esiste un vero antagonismo tra Malaria e Kala-Azar.

Queste due malattie coesistono eccezionalmente nella medesima persona. Darrè e R. Martus etc. e molti ricercatori i quali hanno particolarmente studiato l'argomento della coesistenza di queste infezioni, quali di Upendra Nath Brahmachari, Rüge-Mühlens, Zur Verth, N. A. Bogoiawlenski, T. A. Melikowa e A. I. Demidowa, confermano questo punto di vista.

Fino al 1923, non sono stati pubblicati, in memorie speciali, casi di infezioni miste di Kala-Azar e Malaria, benchè queste due malattie si incontrano frequentemente nella medesima località.

Da ciò Rutelli concluse che fra i due parassiti esiste un « antagonismo vitale ».

A dimostrazione di questo fatto l'A. ha iniettato in bambini affetti da Kala-Azar sangue con parassiti di malaria e parallelamente in bambini affetti da malaria ha iniettato, sotto cute e per via endovenosa, cultura di Leishmania, ed in nessuno di questi casi è stata ottenuta infezione sperimentale.

Al contrario, l'iniezione di cultura di Leishmania nei soggetti affetti da malaria ha provocato al principio diminuzione e, più tardi, scomparsa completa dei parassiti di Laveran dal sangue.

Le osservazioni di Fonzo concordano con le ricerche di Rutelli. Questo autore ha studiato il problema dell'infezione mista, Malaria e Kala-Azar, nella Clinica del Professore di Cristina. Su 356 casi (271 casi di Malaria e 85 Kala-Azar), il più gran numero dei casi proveniva dalla provincia di Palermo. Da questo studio risulta: 1) che il Kala-Azar si riscontra nei paesi meno colpiti dalla Malaria; 2) che non ha mai potuto trovare nella medesima persona le due infezioni.

F. Paradiso, su 1132 casi che ha seguiti dal 1910 al 1925, osserva che una sola volta ha incontrato nella medesima persona la coesistenza contemporanea di Malaria e Kala-Azar, e fa notare che in nessun altro caso ha potuto trovare la coesistenza delle due infezioni.

Dalle osservazioni topografiche dello stesso autore risulta, che il Kala-Azar è molto raro nelle zone ove la malaria è frequente. Per esempio nella Catenanuova ove la malaria è molto comune, non ha mai osservato alcun caso di Kala-Azar, mentre in zone ove la malaria è molto rara, ha osservato frequentemente il Kala-Azar.

Basandosi su queste osservazioni F. Paradiso conclude che tra malaria e Kala-Azar esiste un « antagonismo vitale ».

Sono contrari a questi dati le osservazioni di Jakimoff, il quale durante la sua spedizione nel Turchestan (che è stato sempre considerato come la zona più infetta da malaria) fra un gran numero di malarici ha potuto osservare 31 casi di Kala-Azar ed inoltre in due casi ove è stata fatta la diagnosi di malaria, notò la coesistenza di malaria e Kala-Azar.

Questi due casi sono i primi descritti (Vasile).

Da ciò l'A. conclude che le due infezioni possono coesistere nella medesima persona e crede discutibile l'affermazione dell'esistenza di antagonismo vitale tra le due infezioni.

Dopo la pubblicazione di Jakimoff nella bibliografia rarissimi sono i casi pubblicati di infezione mista malaria e Kala-Azar.

Questi sono, il caso di Paradiso, di Basile, di Salvatore Costantino, quattro casi di Mariano Benevente Garcia, qualche caso di Correira Mentes e Chaves Ferreira, citato nel lavoro di Cordeiro Ferreira con un caso personale, i casi di L. Grimaud, A. Garipuy e Ch. Darnaud, di Kilimbidis osservato nel Scinocorio di Argolis in Grecia.

*
* *

L'interesse del problema, le discussioni esposte la discordanza dei pareri per quanto riguarda la coesistenza delle due infezioni acute nella medesima persona o invece l'esistenza tra loro di antagonismo vitale, ci hanno spinti a studiare con particolare interesse quelle forme di malaria e Kala-Azar, l'evoluzione delle quali si staccava dal tipo classico dal punto di vista del quadro clinico, come pure dell'influenza su di loro del trattamento specifico, con lo scopo di trovare la possibile coesistenza tra loro di forme miste di malaria e Kala-Azar.

Su di un materiale clinico composto da 1756 casi di malaria e 25 casi di Kala-Azar, abbiamo trovato cinque casi di infezione mista nella medesima persona di queste due infezioni acute.

I nostri casi sono assolutamente dimostrativi e ciò risulta dalla loro storia che in breve qui riportiamo:

Osservazione I. — E. D. di anni 22. L'ammalato è stato affetto da malaria l'estate del 1932 Da allora ogni estate riappaiono attacchi febbrili e durano uno o due mesi. La malattia attuale risale alla fine del febbraio 1934, quando in perfetto benessere fu colto da febbre alta e fenomeni di infezione generale.

La febbre appariva ogni sera senza brivido e cadeva le prime ore del mattino dopo profusi sudori. Questo stato ha durato 15 giorni dopo i quali l'ammalato venne all'ospedale senza febbre il 17 marzo 1934, avendo il colorito pallido, le mucose anemiche e lo stato di nutrizione scadente. Dagli altri sistemi nulla da segnalare. Press. arteriosa 11/8 Vaquez.

Addome. Fegato: In alto sulla V costola in basso un dito sotto l'arco costale. Milza: In alto sulla VII costola, in basso 3 dita sotto l'arco.

Dal giorno 17 fino al 19 marzo 1934 la febbre oscillò tra 37°-39°,2 .

L'esame del sangue per parassiti malarici è stato positivo. Globuli rossi 3.800.000, globuli bianchi 3000. Formula leucocitaria: Linfociti 37. Pol. 58, grandi mononucleati 4. Eosinofili 1.

La cura è stata fatta con due grammi di chinino giornalmente. Dall'inizio della cura la febbre cadde progressivamente. Il 23 e il 24 del mese, apiressia. Il 25 leggero accesso con febbre 38°,8 dopo il quale la febbre rimase a 36°-37°,6.

La cura con chinino è stata continuata durante 10 giorni, alla dose di due grammi e poi è stata diminuita ad 1 grammo giornalmente fino al 13 aprile 1934.

Durante questo periodo, benchè la febbre sia stata normale, lo stato generale l'aumento della milza e l'anemia andarono sempre aumentando.

Nuovo esame di sangue per parassiti malarici è stato negativo.

Il 13 e 14 aprile l'ammalato ebbe due nuovi accessi (39° e 40°). Durante questi accessi l'esame del sangue è stato negativo. L'esame del succo splenico negativo per i plasmodi malarici; è positivo per la Leishmania.

Il 15 aprile 1934 peggioramento dello stato generale con disturbi gastrointestinali. La milza è aumentata di volume arrivando ora a 5 dita trasverse sotto l'arco.

Dal 16 aprile 1934 comincia la cura con néostibosan per via endovenosa. Si fanno in tutto 12 iniezioni (3 gr. 15). Ugualmente si dà chinino per via orale.

Dal 20 aprile 1934, cioè 4 giorni dopo l'inizio della cura mista con chinino e antimonio, assoluta apiressia.

Nei giorni seguenti le condizioni generali sono migliorate.

Il 10 maggio 1934 il numero dei globuli rossi è 4.200.000, dei linfociti 5800. La milza 1 ½ dito trasverso sotto l'arco.

Due nuovi esami del succo splenico fatti il 1° e il 10 maggio per plasmodi e Leishmania, come numerosi esami del sangue per plasmodi, sono stati negativi.

L'11 maggio lo stato generale essendo soddisfacente, l'ammalato lascia la clinica.

Osservazione II. — P. O. di anni 21.

L'attuale malattia risale al 5 aprile 1936 quando l'ammalato fu colto da rinorraggie ripetute della durata di 4 giorni accompagnate da perdita delle forze.

A mezzogiorno del 5 febbre a 38°,5 che cadde le prime ore della sera accompagnandosi a profusi sudori.

Da allora, e per 25 giorni consecutivi, la febbre (39°) ricompariva con gli stessi caratteri ma cadeva l'indomani mattina con abbondante sudorazione.

La persistenza della febbre, il peggioramento delle condizioni generali, accompagnato da leggeri sintomi di dispepsia, lo fecero decidere il 6 maggio 1936 a farsi visitare all'ospedale ove si notò colorito pallido, mucose anemiche, stato di nutrizione scadente.

Addome. Fegato: In alto sulla VI costola in basso 2 dita trasverse sotto l'arco costale. Milza: in alto sulla IV costola, in basso il suo diametro longitudinale è a 2 dita trasverse sotto l'arco, mentre quello trasverso arriva fino alla linea mediana.

Dal 6 fino al 13 maggio 1936 la febbre oscillò tra 37°-39,8. Lo stato generale si è peggiorato, la milza in basso è a 3 dita trasverse sotto l'arco. Si notano anoressia e vomiti.

Esame del sangue: Globuli rossi 1.800.000; globuli bianchi 5200.

Formula leucocitaria: Polin. 27; linfociti 67; grandi mononucleati 6.

La ricerca dei plasmodi è stata negativa.

Sierodiagnosi per tifo e paratifi negative.

Sierodiagnosi per melitensis, negativa.

Emocultura negativa.

Esame del succo splenico per Leishmania positivo.

Il 13 maggio 1936 si è iniziata la cura con neostibosan per via endovenosa: si fecero 16 iniezioni ,dose totale grammi 4,25. Dal 3 fino al 29 maggio malgrado la cura specifica, la curva febbrile continua come prima, oscillando fra i 37°-39°,5.

Non raramente si notarono anche due esacerbazioni termiche giornaliere.

Il 30 maggio 1936 l'esame del sangue per plasmodi è negativo. L'esame del succo splenico per Leishmania è negativo, per plasmodi positivo (forme ad anello di parassiti della terzana).

Abbiamo subito iniziato, parallelamente alla cura con stibosan, la cura chininica con 2 gr. giornalmente.

Dopo 8 giorni di terapia mista cioè dal 7 giugno 1936, l'ammalato ha cominciato a migliorare progressivamente.

La febbre è tra 37°-37°,8; si nota il ritorno dell'appetito, come pure la notevole diminuzione del volume della milza.

Dal 16 giugno 1938 completa apiressia. Lo stato generale molto migliorato. La milza è a 2 dita trasverse sotto l'arco, il diametro trasversale è quasi la metà del volume iniziale. Nuovo esame del sangue periferico per plasmodi negativo. Globuli rossi 2.100.000; globuli bianchi 7000. Formula leucocitaria: Polin. 55; Linfociti 40; Grandi mononucleati 4; Eosinofili 1.

L'ammalato in questo stato ha lasciato l'ospedale.

Osservazione III. — I. N., impiegato, di anni 30. In tenera età si ammalò di malaria della quale non ricorda particolari speciali. 7 mesi fa accessi malarici tipo di terzana. Questi accessi durarono 17 giorni dopo i quali scomparvero con uso di atebrina. Non si è fatto uso di chinino causa la grande sensibilità a questo rimedio dell'ammalato, che non può sopportare neanche piccoli dosi.

L'attuale malattia risale al 5 marzo 1936 quando l'ammalato fu colto da intenso brivido seguito da febbre molto alta (41°,6) che cadde dopo 8 ore con profusi sudori.

Da allora fino al suo ingresso alla Clinica, la febbre ricompariva ogni giorno con gli stessi caratteri.

L'ammalato fece uso di atrebina senza risultato, ciò lo fece decidere di ricorrere alla nostra clinica l'11 marzo 1936, ove si notò febbre 38°, aspetto e mucose anemiche e stato di nutrizione scadente. Il fegato si palpa un dito trasverso sotto l'arco; la milza in alto è sulla VII costola, in basso 4 ½ dita trasverse sotto l'arco.

All'esame dell'urina, tracce di albumina.

Il 12 e 13 di aprile, l'ammalato presentò due forti accessi malarici dopo i quali le oscillazioni della temperatura si fecero tra i 37°-38°

Il 13 aprile 1936 esame del sangue per plasmodi positivo. Globuli rossi 2.000.000, globuli bianchi 5200. Formula leucocitaria. Polin. 65; Linfociti 32; grandi mononucleati 2, eosinofili 1.

In questi giorni si è somministrato bleu di metilene.

Il nostro sforzo ad abituare l'ammalato all'uso del chinino mediante dosi piccolissime tanto per via orale, quanto per via sottocutanea non è riuscito, perchè l'ammalato, malgrado l'uso di dosi piccolissime ha presentato una forte reazione.

Dal 21 aprile riappaiono accessi malarici giornalieri con temperatura fino ai 40°.

La milza aumentò ancora, avendo il suo polo inferiore a 2 dita trasverse sotto l'ombelico.

Nuovo esame del sangue per plasmodi: negativo.

Globuli rossi 1.884.000.

L'uso di plasmochina ed atebrina non ha dato nessun risultato.

Il 28 aprile 1936 l'esame del succo splenico ha dato i seguenti risultati: per plasmodi negativo; per Leishmania positivo.

Dal 1° maggio 1936 comincia la cura con néostibosan per via endovenosa: si fanno 14 iniezioni. Dose totale di medicina 3,65 grammi. La febbre si fece subcontinua e cadde progressivamente in modo che al 14 dello stesso mese la temperatura era normale.

La cura con néostibosan continua. Le iniezioni si fanno ogni due giorni. L'ammalato rimane sempre senza febbre.

Lo stato generale migliora progressivamente, i globuli rossi sono 2.160.000. La milza il 27 maggio 1936 solo a 3 dita trasverse sotto l'arco.

Nuovo esame del sangue per plasmodi del succo splenico, per plasmodi e Leishmania negativo.

In questo stato l'ammalato lascia la clinica. Fu riveduto dopo un mese e mezzo. Durante questo periodo è stato senza febbre. Milza in alto sulla VIII costola, in basso 1 ½ dito trasverso sotto l'arco.

Esame del sangue per plasmodi e del succo splenico per plasmodi e Leishmania negativo.

Osservazione IV. — P. K., scolaro di anni 15

L'attuale malattia risale all'agosto del 1935, quando l'ammalato fu colto da brivido con febbre, che cadde dopo poche ore accompagnandosi a profusi sudori.

Analoghi accessi ricomparivano ogni due giorni e durarono 10 giorni.

Dopo questi giorni la febbre divenne continua cadendo solo le prime ore del mattino.

L'ammalato venne intensamente chininizzato dal suo medico curante senza ottenere nessun risultato.

Fatta la puntura della milza, si notò all'esame del succo splenico la presenza di Leishmania.

Dopo questo risultato, si applicò la cura con sali di antimonio e dopo qualche giorno si ottenne la guarigione che durò fino al maggio del 1936.

Nel maggio del 1936, riapparvero parossismi febbrili che scomparvero con nuova cura con sali di antimonio.

Dal giugno del 1936 fino al giugno 1937, l'ammalato si portava bene continuando a frequentare la scuola.

Il 10 giugno 1937, l'ammalato accusò perdita delle forze, anoressia e febbricola, sintomi che dopo due giorni si accentuarono e la febbre saliva fino a 39°.

Questi sintomi lo fecero decidere a venire in clinica il 18 giugno 1937, ove si notò temperatura a 40°, colorito pallido, mucose anemiche e lo stato di nutrizione scadente.

Addome. Fegato in alto sulla V costola, in basso raggiunge la fossa iliaca.

Dal 18 fino al 23 giugno, le oscillazioni della temperatura sono tra i 36°,6-39°.

Per qualche giorno si notano due accessi febbrili nello stesso giorno.

Numero dei globuli rossi 2.400.000, globuli bianchi 2500; Formula leucocitaria: Polin. 70; Linfociti 27; Grandi mononucleati 3.

Esame del succo splenico per Leishamania, positivo.

Dal 24 giugno 1937 si inizia la cura con iniezioni endovenose di néostibosan. Si fanno 19 iniezioni. Dose totale grammi 5,15 (1° periodo).

Dal 24 giugno 1937 fino al 15 luglio 1937 la febbre oscillava tra i 36°,5 e 37°,8. Dal 26 settembre 1937 apiressia completa.

Il 4 settembre, quando l'ammalato lasciò l'ospedale, era completamente ristabilito. Appetito e stato di nutrizione, soddisfacente.

Milza fino all'ombelico: globuli rossi 2.600.000. L'esame del succo splenico ripetuto più volte per Leishmania è stato sempre negativo.

Ugualmente l'esame del sangue per plasmodi.

Questo stato durò fino al 26 settembre 1937, quando insorse brivido con febbre alta che cadde dopo 7 ore con profusi sudori. L'indomani ricompariva nuovo accesso febbrile e lo fece decidere a ritornare di nuovo all'ospedale con 37°,8.

All'esame il fegato è ad un dito trasverso sotto l'arco. La milza in alto è sulla VIII costola, in basso raggiunge la linea ombellicale trasversa.

Numero dei globuli rossi 2.712.000, globuli bianchi 6100. Dal 29 settembre 1937 al 3 ottobre 1937 la febbre tra 36°,5-40° stato generale peggiorato.

Esame del sangue per plasmodi, negativo.

Esame del succo splenico per Leishmania, positivo. Dal 16 ottobre 1937 si inizia la cura con néostibosan. Al terzo giorno di cura, apiressia che dura 8 giorni.

Il 16 ottobre 1937, durante la cura, insorse dopo intenso brivido febbre 39°,5, che durò 8 ore.

L'indomani ricompariva nuovo accesso durante il quale si trovarono nel sangue forme ad anello di terzana maligna.

Sospesa la cura con neostibosan, si iniziò la somministrazione di chinino alla dose di due grammi giornalmente.

Dopo 4 giorni apiressia completa che durò tre mesi.

Durante questo periodo è stata fatta in clinica cura antimalarica intensa con chinino, arsenico ed estratti epatici. Dopo la quale si ripeté nuova cura con neostibosan per via endovenosa. Si fanno 18 iniezioni con dose totale di gr. 4,90 (2° periodo).

Con questa cura l'ammalato si è ristabilito completamente. Il peso corporeo aumentò di 8 chilogrammi.

Numero dei globuli rossi 3.100.000, globuli bianchi 7800. Milza 4 dita trasverse sotto l'arco.

Gli esami ripetuti più volte sul succo splenico per plasmodi e Leishmania come quelli del sangue periferico per plasmodi hanno dato risultati negativi.

Osservazione V. — E. O., di anni 30, casalinga.

Da 3 anni e in diverse epoche 20 accessi febbrili che duravano parecchi giorni.

Durante questo periodo si son fatti numerosi esami del sangue per plasmodi che hanno dato tutti risultato positivo.

L'ammalata si curava sempre con chinino.

Ai primi del gennaio 1938 insorse febbre dopo brivido

La febbre durò 5 ore e cadde, dopo sudorazione, al suo livello normale.

Analoghi accessi si ripetevano ogni giorno e la decisero a farsi visitare dal suo medico il quale notò quanto segue:

Fegato palpabile a 2 dita trasverse sotto l'arco.

Milza dall'ottava costola fino alla linea ombellicale trasversa; il medico curante conoscendo la storia dell'ammalata ha fatto pure l'esame del sangue per plasmodi che ha dato risultato positivo.

Si iniziò subito la cura chininica, con grammi 1,50 giornalmente per 7 giorni.

Poichè la sola cura chininica non ha dato nessun risultato è stata aggiunta per quattro giorni la plasmochina (la mattina iniezioni endomuscolari di 1 grammo di chinino; la sera, iniezione di plasmochina).

Poichè con l'aggiunta di plasmochina non si otteneva alcun risultato, si somministrarono per 5 giorni atebrina e in seguito sulfarsenol.

Malgrado tutte queste cure le condizioni dell'ammalata peggiorarono talmente, che è stata considerata da un altro medico come affetta da tubercolosi.

A questo stato l'ammalata venne a farsi visitare nel nostra clinica l'11 aprile 1938, ove si notò colorito pallido mucose anemiche, stato di nutrizione scadente.

Fegato a 2 dita trasverse sotto l'arco.

Milza in alto sulla VIII costola in basso si spinge fino alla fossa iliaca sinistra.

L'esame del succo splenico per Leishmania positivo.

All'ammalata che non poteva rimanere in clinica si son date le relative istruzioni per fare la cura con néostibosan a domicilio.

*
* *

Da queste osservazioni possiamo dedurre che la coesistenza delle due infezioni non solo è possibile, ma è frequente.

Un fatto sembrerebbe contraddire a questa conclusione e cioè mentre il Kala-Azar si incontra abbastanza frequentemente, in Grecia, ove la malaria è frequentissima, mancano osservazioni di forme miste.

Ciò può in parte spiegarsi dalla frequentissima confusione clinica delle due infezioni, dal fatto che molto spesso, come risulta dal maggior numero dei casi pubblicati e dei nostri, nei primi esami del sangue e del succo splenico si scopre soltanto una delle infezioni e solo quando l'ammalato sarà seguito per molto tempo si avrà l'occasione, o casualmente o a causa della persistenza della febbre, della splenomegalia e dell'anemia, malgrado la diagnosi e la terapia applicata, di spingere le ricerche e scoprire parallelamente alla malaria, il Kala-Azar.

Alle difficoltà già esposte per la diagnosi sicura contribuisce pure il miglioramento transitorio più o meno marcato, dovuto al trattamento (chinino o antimonio) dei principali sintomi e specialmente della febbre.

In questo caso l'ammalato si considera come guarito ed ogni ulteriore ricomparsa della febbre e peggioramento dell'anemia e della splenomegalia si considerano come recidiva della malaria o del Kala-Azar, non completamente guariti.

Se a questi fattori si aggiunge il fatto che della malaria esistono forme perniciose poco o niente influenzate dal chinino, specialmente quando queste siano diventate croniche, e perciò che riguarda il Kala-Azar, che da una parte esistono forme antimonio-resistenti e d'altra parte che nelle forme croniche l'influenza dell'antimonio nel maggior numero dei casi è insignificante o negativa, si intende bene che esistono molti fattori i quali frequentemente permettono di non riconoscere la coesistenza delle due infezioni.

Malgrado la frequenza con la quale appaiono esistenti contemporaneamente le due infezioni, non si può formulare conclusioni generali sulla coesistenza della malaria e del Kala-Azar in Grecia, tanto più che, come si è detto all'inizio di questo lavoro, tutti gli autori che si occuparono della questione, considerano la coesistenza delle due infezioni come rarissima, e certi come il Rutelli, Fonzo, Paradiso e Salvatore ammettono che tra le due infezioni esiste « antagonismo vitale », contrariamente a Jakimoff, Mariano Benevente Garcia e Cordeiro Ferreira, i quali non ammettono l'esistenza di antagonismo vitale tra i parassiti della malaria e del Kala-Azar.

*
* *

Basandoci sui casi da noi studiati crediamo di poter sostenere che non è possibile affermare l'esistenza di « antagonismo vitale » tra malaria e Kala-Azar.

1. Causa la grande frequenza con la quale è stata riscontrata da noi la contemporanea esistenza sulla medesima persona delle due infezioni.

2. Poichè nelle nostre osservazioni 1, 2 e 5, tanto lo stato generale come pure l'altezza della febbre l'anemia e la splenomegalia non hanno presentato attenuazione speciale causa la coesistenza delle due infezioni.

Contrariamente, se la gravità non è stata maggiore di quella abitualmente incontrata nei casi isolati di malaria o di Kala-Azar, non fu certo più benigna.

Nei casi 3 e 4 possiamo affermare che la malattia ha presentato speciale gravità, non comune nelle forme semplici di malaria o di Kala-Azar.

Per ciò che riguarda la forma non tipica della curva febbrile la quale si osserva nelle forme miste molto frequentemente, non crediamo di poterla necessariamente attribuire all'esistenza fra i due parassiti di antagonismo vitale, ma crediamo che basta semplicemente la coesistenza di un'altra infezione per modificare la curva febbrile della malattia preesistente.

3. Poichè nella 1ª delle nostre osservazioni ove al principio è stata accertata la malaria dall'esame del sangue, malgrado l'uso di chinino in grandi dosi e per molto tempo hanno persistito nel sangue parassiti della terzana, benchè la febbre, l'anemia, la splenomegalia e lo stato generale dell'ammalato fossero favorevolmente influenzati.

E poichè nelle forme di malaria terzana comunemente si ottiene dopo lungo ed intenso trattamento con chinino la scomparsa dei parassiti, parallelamente al miglioramento degli altri sintomi della malattia, si potrebbe sostenere, basandosi su questo dato, che non solo non esiste antagonismo vitale tra i due parassiti ma viceversa per la coesistenza dell'infezione da Kala-Azar avviene proprio il contrario.

Solo nell'osservazione 4ª si potrebbe seriamente sostenere l'esistenza di antagonismo vitale, poichè nel secondo periodo febbrile dell'ammalato quando si son trovati nel succo splenico le leishmanie, la ricerca dei plasmodii nel sangue è stata negativa.

Dopo 9 giorni di apiressia, ottenuta colla somministrazione di néostibosan è apparsa improvvisamente febbre dopo brivido; nel corso di questo parossismo si son trovati nel sangue i plasmodii.

La mancanza dei plasmodii nel sangue dell'ammalato durante l'evoluzione del Kala-Azar verificata dall'esame del succo splenico, e la presenza di questi dopo il trattamento con néostibosan e dopo l'apiressia di 9 giorni, sarebbe forse in favore dell'esistenza di antagonismo vitale tra i due parassiti. In altri termini, finchè esisteva l'infezione da Kala-Azar mancava l'azione piretica del plasmodio come pure la sua presenza nel sangue; ma quando dopo il trattamento con neostibosan l'infezione da Kala-Azar guarì è riapparsa la febbre malarica come pure i plasmodii nel sangue periferico.

Questo fatto sarebbe l'unico in favore dell'esistenza tra le due infezioni di « antagonismo vitale » che noi non possiamo accettare basandoci su questo solo caso tra quattro altri dei nostri, i quali precisamente certificano la tesi opposta.

Per quanto riguarda la prognosi e la terapia dei casi nei quali esiste infezione mista di malaria e Kala-Azar come risulta dalle osservazioni degli

autori esposte all'inizio di questo studio e dalle nostre, crediamo di poter sostenere che l'esistenza di infezione mista, se la diagnosi è stata fatta precocemente ed è stata imposta la terapia mista con chinino e preparati di antimonio, non solo la prognosi non è particolarmente grave ma la guarigione è assolutamente possibile.

BIBLIOGRAFIA.

V. Ascoli. *La Malaria*. Unione Tip. Editrice, Torino, 1915.

A. Laveran. *Paludisme et Trypanosomiase*. Nouveau Traité de Médecine et de Thérap. (Gilbert Thoinot). Baillière, Paris, 1909.

E. Marchiafava e A. Bignami. *La infezione malarica*. Casa Ed. F. Vallardi, Milano, 1902.

H. Vincent e Rieux. *Nouveau Traité de Médecine* (Roger, Widal, Teissier). T. I, fasc. V. Masson et C.ie, Paris, 1924.

H. Darre et R. Martin. *Traité de Médecine des enfants*. (Nobécourt et Babonneix). T. II, pag. 488, Masson et C.ie, Paris 1934.

A. Laveran. Leishmaniose. Masson et C.ie, Paris, 1917.

U. N. Brachmachari. *Handbuch der Tropenkrankheiten*. Carl Mense Dritte Auflage. Vierter Band. S. 681, J. A. Barth, Leipsig, 1926.

Ruge-Muhlens. *Zur Verth. Krankheiten und Hygiene der warmen Länder*. 3 Auflage. S. 144, G. Thièms, Leipsig, 1930.

N. A. Bogozawlenski, T. A. Melikowa e A. J. Demidowa. *Die viscerale Leishmaniose bei Kindern des Kasach' schen. Distrikts*. Aus de Malaria Station Kasach Aserbeidshan. Archiv. Schiffs-u. Tropenhyg., Band. 39 H. 5, S. 205, 1935.

Rutelli. Atti del IX Congresso Pediatrico Italiano, Trieste, 1920.

F. Fonzo. *Kala-Azar e Malaria*. La Pediatria, fasc. XXIII, Napoli, 1923.

F. Paradiso. *Due casi di Kala-Azar, ed associazioni non frequenti*. La Pediatria. Fasc. XXII, Napoli 1925.

W. L. Yakimoff. *Studi sul Kala-Azar*. La Pediatria, fasc. XV, Napoli, 1923.

B. Vasile. *Contributo alla conoscenza dell'infezione associata Kala-Azar-Malaria*. La Pediatria, fasc. VII, Napoli 1927.

Salvatore Constantino. *Sulle infezioni associate Kala-Azar Malaria*. Folia Medica, n. 12, 1929.

M. Benevente Garcia. Vol. de Hospital de el Niño Jesus de Madrid, 1929.

Correira Mentes e Chaves Farreira. Archivos do Instituto do Câmara Pestana, Tomo VII, fasc. 1.

Cordeiro Fereira. *Kala-Azar e Malaria*. Lisbôa Medica, n. 4, 1934.

L. Grimaud, A. Garipuy e Ch. Darnaud. *Kala-Azar de l'adulte avec Paludisme associé*. La Pratique Médicale Française, n. 4, Paris, 1934.

S. Kilimlidis. Münch. méd. Woch. n. 30, juli 1938.

Fine del Volume XLVII (*Sezione Medica*)

Roma, 1940 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.